

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

611

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Louise JAMMET

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Née à Paris, le 7 avril 1905

LE SYNDROME
DE NANISME RÉNAL

Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ

Président : ROBERT DEBRÉ, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Louise JAMMET

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Née à Paris, le 7 avril 1905

LE SYNDROME
DE NANISME RÉNAL

Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ

Président : ROBERT DEBRÉ, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE ... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLÉRY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET A MA BELLE-SŒUR

A MES AMIS



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Médecin de l'Hôpital Herold
Professeur de Bactériologie à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a toujours été pour
nous un Maître et un guide
en témoignage de notre
profonde reconnaissance et
de notre respectueux atta-
chement.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur de Clinique thérapeutique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Dont la bienveillance
nous a toujours été si pré-
cieuse, qui a bien voulu
nous accueillir comme in-
terne dans son service ;
qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre affec-
tueuse gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la première enfance
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre
respectueux dévouement.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR Etienne MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui est pour tous ses
élèves un modèle plus en-
core qu'un maître ; qu'il
soit remercié pour tout ce
que nous lui devons.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR DELBET

M. LE PROFESSEUR GILBERT (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Externat

M. LE DOCTEUR ROBINEAU

M. LE PROFESSEUR GILBERT (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ

M. LE PROFESSEUR R. DEBRÉ

Internat provisoire

M. LE DOCTEUR MARQUEZY.

M. LE DOCTEUR PICOT.

M. LE DOCTEUR TURPIN.

Internat

M. LE PROFESSEUR RATHERY.

M. LE PROFESSEUR LEREBoullet.

M. LE DOCTEUR Et. MAY.

M. LE DOCTEUR TZANCK.

M. LE DOCTEUR GUTMANN.

M. LE DOCTEUR MAILLARD.

M. LE PROFESSEUR DEBRÉ.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

GIROIRE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Nantes

P. GEORGES (*in memoriam*)

P. GÉRARD-MARCHANT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ LEMAIRE

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

M. LELONG, H. LAMY, J. MARIE

Médecins des Hôpitaux

INTRODUCTION

Depuis une cinquantaine d'années, et surtout depuis 1911, on a décrit sous de multiples appellations un syndrome particulier à l'enfance et à l'adolescence, lié essentiellement à une diminution progressive de la fonction rénale. A cette néphrite chronique s'ajoute un retard du développement statural, et souvent, quand le sujet atteint l'âge de la puberté, un véritable infantilisme.

A ces troubles constants du développement, se joignent, dans un grand nombre de cas, des lésions osseuses très comparables à celles du rachitisme. On peut observer un nanisme rénal pur, un nanisme rénal avec infantilisme, un nanisme rénal avec rachitisme.

Les deux syndromes nanisme rénal et rachitisme rénal sont si étroitement liés que, ni la clinique, ni l'évolution ni les tests biologiques, ni l'étude anatomo-pathologique du rein ne permettent d'opposer le nanisme rénal pur au nanisme avec rachitisme ; il s'agit de deux éléments d'un même syndrome dont l'un est constant, c'est le nanisme, dont l'autre est fréquent, mais inconstant, c'est le rachitisme.

Nous avons pu observer dans le Service de notre Maître le Professeur Robert DEBRÉ plusieurs enfants atteints de nanisme rénal avec rachitisme.

C'est sur ses conseils et sous sa direction que nous avons entrepris l'étude de ce syndrome, et nous sommes heureux de le remercier ici de la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée, de son appui, de son exemple, et de tous les enseignements qu'il n'a cessé de nous prodiguer pendant une année d'externat et une année d'internat.

HISTORIQUE

Le retard du développement et l'infantilisme liés à une néphrite chronique de l'enfance sont connus depuis longtemps.

LANCEREAUX avait observé certaines néphrites du jeune âge avec infantilisme et anémie, qu'il avait d'ailleurs rattachées à l'aplasie artérielle.

Julien BESANÇON en 1889 et POILLOT en 1891 dans leurs thèses ont exposé à nouveau cette théorie.

GUTHRIE, en 1897, ARRAGA en 1904, ont aussi signalé la petite taille et l'aspect fragile de certains enfants atteints de néphrite chronique.

BABÈS, en 1905 a aussi décrit ces faits, sous le nom de néphrite hypogénétique.

Le syndrome de nanisme avec rachitisme a surtout été étudié par les auteurs anglais.

GOODHART en 1872 rapporte pour la première fois une observation de néphrite chronique interstitielle avec diminution du développement physique et déformations osseuses à type rachitique.

LUCAS, en 1883, signale chez plusieurs enfants l'association d'un rachitisme tardif et d'une albuminurie. Mais il ne fait pas mention de la taille de ses sujets, ne donne aucune notion sur l'évolution.

Davis COOLEY, en 1883, observe une petite fille présentant des déformations considérables du squelette, des reins très altérés renfermant de nombreux calculs.

NETTLESHIP signale en 1903 un cas de rachitisme rénal

où l'autopsie montre l'absence du rein gauche, l'atrophie et l'aspect kystique du rein droit.

C'est en 1911 que FLETCHER donne une observation complète de néphrite chronique avec nanisme et rachitisme.

Dans les années suivantes, plusieurs observations se succèdent à la Société de Médecine de Londres :

En 1911 MILLER publie un cas de rachitisme rénal.

SUTHERLAND en 1911, MILLER et PARSONS en 1912, décrivent le même malade atteint de rachitisme rénal.

NAISH observe encore un enfant atteint de rachitisme rénal.

En France, la première observation est celle de HUTINEL et HARVIER qui, en 1912 réunissent plusieurs cas de nanisme avec rachitisme et obésité dont un s'accompagnait de néphrite chronique.

Puis les observations se multiplient. En Angleterre, BARBER en 1913 décrit dans une communication un cas de nanisme avec infantilisme sans rachitisme, un cas de nanisme pur, un cas de nanisme avec rachitisme terminé par une urémie brutale après une intervention orthopédique.

En Allemagne, ZUNDELL, en 1913, observe un cas de nanisme pur, un cas de nanisme avec rachitisme.

Depuis 1914, les observations se sont multipliées ; elles sont surtout anglaises et américaines. En France, le syndrome est surtout connu par les publications d'APERT.

Parmi les travaux les plus importants des 20 dernières années, il faut citer l'étude radiologique et pathogénique de PARSONS en 1927, celle de TEALL en 1927 aussi, les revues générales de : HUNT en 1927, MITCHELL en 1930, HAMPERL et WALLIS en 1933.

Nous avons pu relever, dans la littérature plus de 100 observations de nanisme rénal avec ou sans rachitisme.

ÉTIOLOGIE

Distribution géographique. — Les premières observations de rachitisme rénal ont été faites en Angleterre, et, jusqu'en 1930 environ, le pourcentage des observations anglaises atteint presque 80 %. En réalité, on ne peut conclure à une prédominance absolue de l'affection dans la race anglo-saxonne ; au cours des dernières années, depuis que le syndrome est mieux connu, les observations se sont multipliées, surtout en Amérique, mais aussi en Allemagne, en France, et en Italie.

Influence du sexe. — Le sexe ne semble jouer aucun rôle étiologique, les cas sont à peu près aussi nombreux chez les filles et chez les garçons.

Causes déterminantes. — La plupart des auteurs sont d'accord pour admettre l'origine rénale de tous les accidents, qu'elle soit ou non la cause unique du syndrome. Il est beaucoup plus difficile de mettre en évidence la nature même de cette lésion rénale. On ne trouve, dans la grande majorité des cas, aucune néphrite aiguë chez ces enfants. Cependant, un certain nombre d'observations ont été rapportées, très peu nombreuses par rapport au nombre total des cas, où l'enfant avait présenté un syndrome de néphrite aiguë (ELLIS 2 cas, COCKAYNE & LANDER, de TONI, SMYTH & GOLDMAN). Mais, dans tous ces cas, aucun examen rénal n'avait été pratiqué avant l'épisode aigu, il est donc impossible, étant donnée la latence ordinaire des phénomènes

rénaux au cours de ce syndrome d'affirmer l'intégrité antérieure du rein.

On peut admettre que, sous l'influence d'une néphrite aiguë de cause banale, rhino-pharyngée ou scarlatineuse, des lésions rénales latentes, brusquement aggravées sont devenues manifestes.

Le rôle de certaines néphrites subaiguës a pu être envisagé, HUTINEL en particulier, faisait jouer un rôle prépondérant à la syphilis. En réalité, ces enfants n'en présentent aucun stigmate clinique ou humoral ; on n'en retrouve aucune trace chez leurs parents. L'examen anatomique n'en montre jamais les lésions spécifiques.

La tuberculose doit également être éliminée. Ces sujets n'ont, en général subi aucune intoxication, cependant NYE a décrit 9 cas de néphrite chronique infantile dus à une intoxication accidentelle par le plomb ; six de ces sujets présentaient un retard du développement, 3 d'entre eux en particulier étaient de véritables nains.

Orientés vers l'idée d'une lésion congénitale du rein, nous avons recherché particulièrement dans l'étiologie, les faits qui peuvent plaider en faveur de cette théorie.

L'étude des antécédents familiaux nous a apporté un certain nombre de faits précis. Plusieurs auteurs avaient pensé que l'on pouvait incriminer une déficience organique de la mère. En réalité les infections ou intoxications au cours de la grossesse nous ont paru extrêmement rares. Quelques observations relatent une infection ou une intoxication aiguë de la grossesse, parfois même des causes multiples de déchéance :

AMESSE & BLACK : femme tuberculeuse, morphinomane, qui n'était plus réglée depuis 9 ans, ayant subi un traitement de roentgenthérapie ovarienne.

On a pu même citer (ELLIS & EVANS) le cas d'une femme qui présentait une néphrite depuis 8 ans, et avait dû rester couchée 5 mois pendant sa grossesse.

On a encore écrit qu'il s'agissait de femmes âgées, fatiguées par de multiples grossesses antérieures (BARBER).

En réalité, ces petits malades ont presque toujours pour mère une femme jeune, saine, à sa première ou à sa deuxième grossesse qui, très souvent, a eu, avant ou après le malade des enfants parfaitement normaux. Certains auteurs, comme H. FLETCHER admettent une prédisposition familiale nette à la néphrite chronique. Dans une observation de LIGHTWOOD, deux grands-parents étaient morts à un âge avancé, l'un d'une hémorragie cérébrale, l'autre d'une affection rénale. Une tante était morte à 29 ans d'une néphrite.

Mais surtout, il existe dans la littérature, plusieurs cas de nanisme rénal ou de rachitisme rénal familiaux. Le plus souvent, l'un des deux malades seulement a pu être examiné, et c'est par l'interrogatoire de la famille qu'on apprend qu'un de ses frères ou sœurs ou un de ses proches est mort d'une maladie tout à fait comparable.

ELLIS & EVANS : Le frère d'un malade atteint de rachitisme rénal était mort à deux ans et six mois à l'hôpital, le diagnostic avait été celui de « rachitisme et infantilisme ».

GÛRGY et GLASER citent chacun un cas de nanisme rénal avec rachitisme rénal probable d'un frère ou d'une sœur.

HELLENDAL et SILBERSTERN rapportent chacun un cas de rachitisme rénal avec mort en bas âge, par néphrite chronique, d'un frère ou d'une sœur.

ELLIS et EVANS ont observé un jeune malade dont le père était mort à 21 ans de mal de Bright et présentait un aspect infantile « il ne s'était rasé que deux fois ».

Dans un certain nombre de cas plus convaincants encore, les auteurs ont observé eux-mêmes deux frères et sœurs atteints d'un syndrome semblable.

BARBER (nanisme rénal chez le frère et la sœur).

FORSTER (nanisme rénal chez le frère et la sœur également)

SANSINENEA et LLOMBART (deux sœurs atteintes de rachitisme rénal).

BADER (2 frères atteints de rachitisme rénal, un troisième frère était mort à 7 ans « infirme et ne s'étant jamais développé de façon normale »).

STILL (cité par MITCHELL, 2 frères atteints de rachitisme rénal).

Par còtre APERT a publié l'observation de 2 jumelles dont l'une était atteinte de nanisme rénal et dont l'autre était saine.

Nous avons enfin cherché chez ces sujets, l'existence possible d'autres malformations congénitales. Nous en avons relevé un certain nombre, qui semble relativement important, par rapport au nombre total des observations :

- 1 volumineux angiome du cou ;
- 1 cyanose congénitale ;
- 2 cas d'anomalie congénitale du fond d'œil ;
- 3 cas de pieds bots ;
- 1 inégalité de développement des deux membres inférieurs ;
- 1 rétraction congénitale des tendons d'Achille.

Mais surtout, nous avons réuni un assez grand nombre d'anomalies du tractus urinaire, que nous décrirons en détail, et sur l'importance pathogénique desquelles nous reviendrons.

■

ÉTUDE CLINIQUE

Début. — La date du début réel des accidents est assez difficile à préciser. Beaucoup admettent qu'il a lieu avec un maximum de fréquence entre 6 et 10 ans. Les enfants ne sont en effet le plus souvent examinés qu'à cet âge ou même beaucoup plus tard, et la plupart du temps le diagnostic n'est porté que devant des symptômes qui sont en réalité très tardifs : nanisme arrivé à un degré considérable, déformations osseuses évidentes, accidents urémiques à peu près terminaux.

Mais si l'on étudie soigneusement l'histoire de ces petits malades, on constate que très souvent le début est beaucoup plus précoce.

Il est certain que dans un certain nombre de cas, qui semblent être les plus rares, l'enfant a paru absolument normal jusqu'à 4 ou 5 ans, ou même jusqu'à 8 ou 10 ans ; puis sont survenus un arrêt plus ou moins brutal du développement, des manifestations osseuses, des signes d'insuffisance rénale.

Mais le plus souvent, dès la naissance ou la petite enfance, le développement a été très troublé.

Beaucoup de ces enfants avaient à la naissance un poids très inférieur à la normale ; fréquents sont les chiffres inférieurs à 2 kilogrammes, très fréquents les chiffres inférieurs à 3 kilogrammes.

La croissance dans les premières années est presque toujours retardée et difficile. L'enfant reste frêle, d'un poids inférieur à la normale ; la station assise, la marche sont re-

tardées ; l'éruption dentaire a lieu bien après la date habituelle.

En outre, très souvent, des parents attentifs ont observé que, dès la toute petite enfance, l'enfant a présenté une soif vive, manifeste surtout au moment du sevrage, où il refuse tout aliment solide ; souvent aussi l'abondance des urines, la fréquence des mictions, pendant le jour et pendant la nuit, la persistance au delà de la date habituelle d'une énuresie nocturne et surtout diurne, ont pu attirer leur attention.

Il est plus rare que les manifestations osseuses soient survenues, elles aussi dans les premières années.

En règle générale, le retard du développement, la polydipsie, précèdent de plusieurs années, parfois même de 8 ou 10 ans les manifestations osseuses.

Le nanisme

En général le défaut de développement se manifeste de façon très précoce.

Ces sujets, presque toujours nés à terme, sont comme nous l'avons vu, d'un poids souvent inférieur à la normale dès leur naissance ; puis leur croissance se ralentit peu à peu et s'arrête complètement au bout d'un temps plus ou moins long. Assez souvent cet arrêt de développement se fait d'une façon assez brutale et les parents peuvent préciser l'année où leur enfant, jusque-là chétif et peu développé a brusquement cessé de croître. C'est parfois après un épisode infectieux que le nanisme s'installe. Il est plus rare qu'un enfant jusque-là grand et vigoureux subisse brusquement un arrêt de croissance.

Le nanisme est en général considérable et ne peut être comparé au simple retard de développement qu'il est habituel d'observer chez tout enfant atteint d'une affection organique grave.

En effet il s'agit d'un véritable nanisme. Dans la moyenne des cas le développement statural est de 20 % inférieur à la normale. Mais les cas extrêmes n'atteignent parfois qu'un chiffre inférieur de 45 % au taux moyen.

Dans les cas longtemps bien tolérés, où le rein a pu suffire à sa tâche pendant une période relativement longue le chiffre de la réduction staturale peut être moins frappant mais ces enfants ont cependant un aspect hypotrophique, un poids manifestement insuffisant. Le retard pondéral, correspond assez exactement au retard statural. En effet, le poids de ces enfants est celui qui convient à leur taille, et non celui qui conviendrait à leur âge.

Le développement, très insuffisant, est cependant harmonieux, et dans les cas où des mensurations ont été faites, on n'a pas noté de disproportions importantes entre les différents segments du corps. Cependant, chez un des malades de Robert DEBRÉ, Julien MARIE, DAYRAS et J. BERNARD, on constatait une diminution de longueur plus accentuée au niveau des segments proximaux des membres.

On peut observer parfois sous l'influence du repos, d'un régime approprié, des augmentations passagères de la courbe de poids, il est très exceptionnel de constater une reprise nette de la croissance en taille, une fois le nanisme installé.

L'insuffisance du développement physique ne s'accompagne habituellement d'aucune déficience psychique. Ces enfants sont normalement intelligents, et l'observateur en est souvent d'autant plus frappé que le nanisme du sujet le fait paraître plus jeune. Parfois cependant on a pu noter une certaine lenteur intellectuelle, un retard psychique de plusieurs années ; mais pour évaluer ce dernier d'une façon absolue il faut toujours tenir compte de la gêne apportée à l'éducation de ces enfants par une invalidité souvent très grande. Enfin, lorsque l'enfant n'est observé que très tard, au cours d'une rétention azotémique importante, on ne peut guère tenir compte de sa lenteur intellectuelle.

L'infantilisme

Au nanisme s'ajoute quelquefois un véritable infantilisme.

Un certain nombre d'auteurs donnent aux deux termes la même signification et emploient le mot infantilisme dans le sens de retard de développement, étendant ainsi considérablement son domaine.

On peut en réalité donner plusieurs sens plus ou moins larges à ce mot.

Pour APERT, c'est « la persistance chez un sujet quelconque de caractères appartenant à un âge qu'il a dépassé ». On pourrait alors parler d'infantilisme même chez des sujets très jeunes, de 4 ou 5 ans, qui conservent parfois au cours du nanisme rénal, la morphologie plus ronde et moins élancée de la toute petite enfance. Il est, semble-t-il, préférable, de n'employer alors que le terme de nanisme pour réserver celui d'infantilisme aux sujets chez qui, suivant la définition de MEIGE « persistent à l'âge de la puberté des caractères appartenant à l'enfance ».

Souvent, chez les petits malades atteints de nanisme ou de rachitisme rénal, les manifestations pubérales n'ont pas lieu, ou sont très retardées. Il semble d'ailleurs que le degré de l'insuffisance rénale doive être considéré.

Chez les enfants gravement atteints, chez qui la déficience rénale s'est manifestée précocement, qui sont très petits, ont de grosses déformations rachitiques, l'évolution pubérale ne se fait pas. On ne voit apparaître chez eux aucun caractère sexuel secondaire, la morphologie reste celle d'un enfant de 5 ou 6 ans, il n'y a pas de règles chez la fille, pas de développement des organes génitaux chez le garçon.

Mais au cours des formes d'évolution plus lente, qui n'aboutiront à la mort que vers 18 ou 20 ans, le puberté, bien que retardée, a lieu ; les caractères sexuels secondaires restent peu accentués, la jeune fille est réglée tard, ses règles sont peu abondantes et souvent irrégulières, les glandes mammaires sont peu développées, les poils axillaires et pubiens rares et absents. Chez le garçon, les poils sont rares, la voix longtemps infantile, les organes génitaux restent petits. Cependant, dans un certain nombre de cas, assez rares d'ailleurs, le développement génital ne semble à peu près pas entravé, les caractères sexuels secondaires sont ceux d'un sujet normal du même âge ; par exemple, dans deux observations de BARBER, dans une observation d'ELLIOTT, dans 5 observations de ELLIS et EVANS, dans 3 de nos observations de nanisme rénal.

Le Syndrome osseux

Les manifestations osseuses qui s'ajoutent souvent au tableau du nanisme rénal ont donné lieu à de multiples discussions pathogéniques ; certains ont nié leur identité avec le rachitisme. Du point de vue clinique, il semble impossible de les différencier du rachitisme commun, et le terme de rachitisme rénal doit être conservé.

Il est assez difficile d'apprécier le pourcentage de cas où, au nanisme, s'ajoute un syndrome rachitique. En effet, nombre d'auteurs ont décrit comme appartenant au nanisme pur des cas dans lesquels n'existaient pas de déformations osseuses cliniques et n'ont fait radiographier que les enfants présentant des lésions osseuses perceptibles par l'examen clinique. Or, dans les observations, assez rares, où l'on a pratiqué un examen systématique du squelette, dans des cas de nanisme rénal cliniquement pur, on a pu constater de images radiologiques manifestement rachitiques, sans aucune traduction clinique (ELLIS, ELLIS et EVANS).

D'autre part, chez des enfants présentant des signes cliniques osseux discrets et partiels, la radiographie du squelette entier peut montrer des lésions plus étendues (FOUBERT).

On ne peut donc affirmer l'absence de manifestations rachitiques chez ces sujets qu'après avoir étudié systématiquement les radiographies du squelette en entier. Certains auteurs même auraient trouvé à l'autopsie des lésions osseuses certaines qui ne s'étaient traduites par aucune modification radiologique (HAMPERL et WALLIS).

Ces réserves étant faites, il demeure certain que les mani-

festations rachitiques n'apparaissent le plus souvent que des années après les troubles de la croissance.

La statistique de HAMPERL et WALLIS faite en 1923 relève 25 cas de nanisme pur, sur 94 observations de nanisme avec ou sans rachitisme.

Les observations le plus souvent incomplètes rendent assez illusoire l'établissement d'un rapport numérique. Il n'en est pas moins vrai que dans un bon nombre de cas, le nanisme rénal reste pur, sans qu'apparaissent de manifestations osseuses cliniques, radiologiques ou même anatomo-pathologiques.

Certains auteurs ont d'ailleurs pu voir survenir, chez des enfants atteints de nanisme rénal pur, qu'ils observaient depuis des années, un syndrome osseux plus ou moins tardif. APERT, BREHIER, FERROIR signalent l'apparition des signes osseux à 14 ans et demi chez un enfant suivi depuis l'âge de 9 ans et demi. LANGMEAD et ORR ont observé chez un enfant observé à 14 ans sans aucune modification osseuse, clinique ou radiologique, l'évolution rapide d'un genu valgum à 19 ans et demi.

La date d'apparition des manifestations osseuses est assez variable. Les premières observations des auteurs anglais faisaient surtout mention d'un rachitisme tardif survenant vers l'époque de la puberté ou peu de temps auparavant.

En réalité, il semble qu'il y ait deux périodes de fréquence maxima dans l'installation des troubles osseux, en correspondance étroite avec les poussées de croissance de l'enfant, c'est-à-dire au cours des premières années, et dans la période prépubérale.

Les manifestations osseuses prépubérales sont d'ailleurs plus fréquentes encore que celles de la première enfance, comme si la déficience rénale devenue plus importante, comportait un retentissement plus profond.

On a observé des lésions osseuses extrêmement précoces : PATERSON a rapporté un cas où l'enfant présentait des manifestations rachitiques dès la naissance.

PATERSON, ELLIS et EVANS ont pu les observer à l'âge de 9 mois. PATERSON à 10 mois ; PARMELEE à 14 mois ; LIGHTWOOD à 17 mois ; HUNT à 2 ans ; LEIGHTWOOD, PATERSON à 2 ans et demi ; SCHOENTHAL, GREENE à 3 ans ; SCHOENTHAL et BURPEE à 3 ans et demi.

Plusieurs de ces enfants n'ont jamais marché, ou ne marchaient pas encore à 3 ou 4 ans. (ELLIS et EVANS, LIGHTWOOD, MILLER, HUNT).

A partir de la 4^e année. l'apparition des manifestations rachitiques est moins fréquente, puis augmente au maximum entre 8 et 11 ans, et diminue progressivement ensuite. Le syndrome rachitique peut d'ailleurs être très tardif ; dans un cas de LANGMEAD et ORR, un genu valgum bilatéral est apparu à 19 ans.

Enfin, dans un certain nombre de cas les lésions osseuses peuvent évoluer en deux temps, et certains sujets qui avaient présenté un rachitisme de la première enfance, guéri avec ou sans séquelle, présentent, vers la dixième année, les manifestations osseuses d'un rachitisme tardif.

L'apparition des troubles osseux est assez souvent annoncée par des douleurs siégeant au niveau des membres, assez vives parfois pour rendre pénibles la marche et la station debout.

Les lésions osseuses une fois installées peuvent réaliser un syndrome rachitique complet.

Dans la petite enfance, on ne peut distinguer ce tableau de celui du rachitisme commun. Ce sont les mêmes gonflements épiphysaires des poignets, des chevilles, des articulations costo-chondrales, les mêmes courbures des os longs, les mêmes déformations du thorax, avec évasement des côtes inférieures et dépression en coup de hache à la partie moyenne,

Le crâne aussi peut être atteint, surtout dans les formes très précoces, avec saillie des bosses frontales, persistance, parfois jusqu'à 3 ou 4 ans, d'une fontanelle antérieure largement ouverte (HUNT). Nous n'avons trouvé dans aucune ob-

servation l'existence explicitement relatée d'un cranio-tabes.

Chez le grand enfant, le tableau est celui du rachitisme tardif banal, l'étiologie rénale ne lui imprime aucun caractère particulier, ce qui impose l'étude attentive du fonctionnement rénal chez tout enfant atteint de rachitisme tardif.

ASHCROFT en effet admet que 33 % des cas de rachitisme tardif appartiennent au rachitisme rénal ; (son étude a seulement sur 24 cas) ; sans pouvoir affirmer une telle fréquence de l'étiologie rénale, nous insisterons sur l'importance extrême qu'il y a à ne jamais pratiquer une intervention orthopédique chez de tels sujets avant de s'être assuré de l'intégrité de leurs reins. Une intervention chirurgicale faite chez un sujet atteint de néphrite chronique interstitielle latente déclenche le plus souvent un coma urémique rapidement mortel.

Les déformations, comme c'est la règle dans tout rachitisme tardif, prédominent sur les membres, et surtout les membres inférieurs, peuvent atteindre le thorax, mais respectent presque toujours le crâne.

Ces lésions peuvent rester isolées, ou se grouper de façon variable : lorsqu'il s'agit d'une forme généralisée, les lésions partielles se complètent en général en un temps assez court, qui ne dépasse guère 6 mois ou 1 an.

LE GENU VALGUM est la manifestation de beaucoup la plus fréquente et la plus importante du rachitisme tardif, il en est souvent le premier signe, progressant rapidement en 5 à 6 mois ; il est parfois assez peu accentué et bien toléré, mais souvent il s'agit d'un genu valgum bilatéral important, le « knock-knee » des auteurs anglais, qui peut apporter à la marche une gêne considérable. Chez certains sujets, il se traduit par un écartement important des faces internes des deux malléoles, atteignant dans deux observations de ELLIS et EVANS 21 et 23 centimètres.

Il s'agit parfois d'une véritable luxation secondaire des plateaux tibiaux.

Le genu valgum, qui est, comme nous venons de le dire, la manifestation la plus fréquente du rachitisme rénal, peut demeurer isolé ; lorsque le syndrome comporte d'autres manifestations osseuses, le genu valgum existe presque toujours.

Dans certains cas, beaucoup moins fréquents, la déformation se fait non plus en valgum, mais en varum ; on peut observer un genu valgum d'un côté, un genu varum de l'autre.

Fréquentes sont les courbures des diaphyses des os longs des membres. Souvent à concavité interne sur le fémur, à concavité externe sur le tibia et le péronné, elles exagèrent encore la déformation du genu valgum.

Elles peuvent atteindre un degré extraordinaire, en particulier au niveau des membres inférieurs sur lesquels repose le poids du corps. MADDOX a décrit chez certains enfants grabataires des déformations énormes des jambes dont l'extrémité inférieure faisait avec la diaphyse, sous la seule influence du poids des couvertures, un angle presque droit.

Les courbures osseuses, en général moindres aux membres supérieurs, peuvent cependant couder, presque à angle droit les épiphyses des avant-bras chez des enfants aux membres inférieurs tordus et inutilisables, et qui se traînent en s'appuyant sur leurs mains.

Toutes les épiphyses des os longs peuvent être déformées ou augmentées de volume. Les poignets, puis les chevilles, sont atteints avec un maximum de fréquence. L'existence d'un chapelet costal est souvent rapportée.

Dans bon nombre de cas, en dehors d'un chapelet costal plus ou moins léger, le thorax est indemne ; mais on observe assez souvent, un évasement des côtes inférieures, un aplatissement latéral des côtes.

La colonne vertébrale est rarement atteinte ; il existe cependant des cyphoses et des scolioses considérables, qui contribuent encore à diminuer la taille de ces sujets, et qui peuvent retentir secondairement sur le bassin.

Au cours du rachitisme tardif, le crâne est à peu près toujours respecté.

Ces déformations osseuses, ces courbures des os longs, traduisent une mollesse toute particulière des os, qui frappe le chirurgien lorsqu'une intervention orthopédique a lieu, et qui, dans un cas de MADDOX était telle que l'on pouvait augmenter ou réduire à la main les déformations osseuses.

Sur de tels os, les fractures sont fréquentes, et souvent multiples chez le même sujet. Survenant chez un enfant grabataire elles peuvent passer inaperçues, d'autant qu'elles sont dûes parfois à des traumatismes très minimes. Dans un cas de ELLIS et EVANS, un enfant qui présentait une fracture du col du fémur, se fit la nuit suivante au cours d'une convulsion, une fracture symétrique du côté opposé.

BRAILSFORD a décrit sous le nom de glissement de l'épiphyse de la tête du fémur un véritable décollement épiphysaire de la tête fémorale qui, déformée en croissant, glisse dans l'acétabulum en bas et en arrière avec une légère rotation en dedans. Cette lésion peut n'être accompagnée d'aucun autre signe de rachitisme et a été dans deux observations de BRAILSFORD le signe révélateur d'une néphrite chronique interstitielle.

Pour BROKMAN, il n'y a pas d'incurvation diaphysaire vraie dans le rachitisme rénal, mais un déplacement et un glissement épiphysaires. LANGMEAD et ORR décrivent aussi un glissement de l'épiphyse inférieure du fémur, qu'ils attribuent à l'érosion continuelle de l'os de la métaphyse. Cette lésion a été aussi observée par APERT.

TEALL pense qu'il ne s'agit pas d'un glissement épiphysaire vrai, mais d'un tassement partiel de la métaphyse érodée modifiant plus ou moins la direction de l'épiphyse.

Aux lésions osseuses s'ajoute une laxité ligamentaire souvent considérable, qui en augmente encore les effets, facilite les subluxations et aggrave les troubles fonctionnels.

Il existe en outre une hypotonicité musculaire souvent très importante, généralisée, sans systématisation. Elle peut

s'accompagner d'une amyotrophie plus ou moins notable. Elle joue un rôle fonctionnel important, et chez certains enfants, est, plus encore que les déformations osseuses, responsable des troubles de la marche.

Manifestations radiologiques

L'étude radiologique des lésions osseuses a donné lieu à plusieurs travaux importants, en particulier ceux de PARSONS en 1927 et de TEALL la même année.

PARSONS a décrit trois aspects radiologiques du rachitisme rénal.

1^o DANS LE TYPE ATROPHIQUE, les lésions métaphysaires sont celles du rachitisme commun de la première enfance ; la métaphyse cependant est en général moins évasée.

Mais surtout l'os entier a un aspect fragile, atrophique, ostéoporotique ; le cortex est mince et atrophique, les mailles de la trabéculatation osseuse sont plus larges et à dessin plus fin que normalement.

On peut observer près de la terminaison épiphysaire de la diaphyse une ou deux lignes droites, d'aspect un peu hachuré, parallèle à la ligne épiphysaire.

Il n'est pas rare d'observer une ou plusieurs fractures diaphysaires.

2^o DANS LE TYPE FLORIDE, les lésions métaphysaires et épiphysaires sont exactement celles du rachitisme commun de la première enfance ; la diaphyse est beaucoup plus voisine de la normale que dans le type précédent. Tout au plus est-elle « un peu plus fragile que celle d'un enfant du même âge et du même développement ».

3^o LE TYPE DUVETÉUX (« WOOLLY »), POINTILLÉ (« STIPP-

LED »), ou en nid d'abeilles (« honeycomb ») est pour PARSONS pathognomonique. « L'extrémité diaphysaire de la tige osseuse est évasée, formant une large métaphyse. Cette partie présente une apparence curieuse, duveteuse, pointillée ou en nid d'abeille ; l'os semble grignoté sous le périoste, et donne au premier abord une impression d'ostéomyélite ou de syphilis ».

« La métaphyse s'étend dans une zone plus vaste qu'au cours du rachitisme commun.

« La diaphyse présente un certain degré d'ostéoporose, mais le cortex n'est pas aminci comme dans la forme atrophique ».

« Si dans le type atrophique on a l'impression que l'os n'a jamais été autre chose qu'atrophique, dans le type duveteux au contraire, l'ostéoporose semble être survenue sur un os voisin de la normale ».

« Les os de la voûte crânienne parfois très amincie, peuvent présenter un pointillé d'allure très particulière, et comparable à l'aspect que réalise la maladie de PAGET.

« Enfin tous ces troubles osseux ne sont pas symétriques ».

Pour TEALL il faut isoler deux aspects radiologiques ; les deux types atrophique et floride de PARSONS représentent deux stades d'une même forme « rachitique » à laquelle il faut opposer la forme « duveteuse » pathognomonique de PARSONS.

Du point de vue radiologique les observations des auteurs sont souvent très insuffisantes, et la plupart se bornent à signaler des « modifications rachitiques évidentes » sans en donner la moindre description.

En règle générale cependant, il semble que la forme « duveteuse », « pointillée » ou en « nid d'abeille » de PARSONS ou l'aspect « perlé » d'APERT qui semble correspondre au même type, soit rare, et que la plupart du temps on n'ait vu aucune différence appréciable entre les images du rachitisme rénal et celles du rachitisme commun. On retrouve dans le rachitisme rénal presque tous les signes classiques du rachitisme commun associés ou isolés :

Retard d'apparition des noyaux d'ossification, bouleversement de l'ordre habituel d'apparition de ces noyaux et irrégularité de leur forme, défaut d'intensité des ombres osseuses, modifications importantes des régions dia-épiphysaires, liseré opaque bordant l'extrémité de la diaphyse, élargissement de l'extrémité diaphysaire, et transformation de sa limite habituellement horizontale en une cupule à concavité inférieure ou beaucoup plus rarement en une sorte de champignon à convexité inférieure. APERT insiste d'ailleurs sur la conservation assez fréquente de la rectitude de cette ligne. On signale souvent à son niveau des dentelures et des irrégularités.

Le cartilage de conjugaison est élargi.

Il existe au niveau des diaphyses des zones de décalcification avec incurvation et déformation.

BRAILSFORD a signalé l'épaississement isolé des métaphyses qui pourrait d'ailleurs être très transitoire. TEALL insiste aussi sur cet élargissement des métaphyses, sur leur aspect « grignoté » et leur effondrement partiel.

Tous ces aspects peuvent se combiner de façon variable et sont rarement réunis au complet.

Il nous a semblé d'autre part qu'il n'existait pas toujours une concordance absolue entre les renseignements fournis par la clinique et par la radiologie. Lorsque l'examen radiologique a été pratiqué systématiquement au cours d'un nanisme rénal, on constate parfois que les modifications radiologiques précèdent l'apparition des signes cliniques.

D'autre part les signes radiologiques sont souvent plus étendus que les signes cliniques (COCKAYNE et LANDER, ELLIS et EVANS, ELLIS 2 cas, FOUBERT, WYLLIE et THURSFIELD).

Enfin, dans des cas plus rares ou persiste surtout une hyperlaxité ligamentaire et où, peut-être, des lésions osseuses autrefois existantes se sont-elles éteintes, un genu valgum évident peut ne s'accompagner d'aucune modification radiologique appréciable. (Observation personnelle G. Pet...).

Syndrome rénal

La lésion rénale demeure pendant de longues années remarquablement silencieuse ; l'insuffisance rénale s'installe à bas bruit et n'est souvent découverte que lorsqu'elle est déjà très profonde ; le début, au moins apparent, n'est que très exceptionnellement marqué par un épisode d'allure aiguë.

Lorsque le syndrome de rachitisme rénal était encore peu connu, plusieurs enfants chez qui rien n'attirait l'attention vers les reins, ont subi des interventions orthopédiques déclenchant rapidement un coma azotémique mortel.

Très souvent c'est à l'occasion d'un épisode infectieux banal, ou parce que la croissance insuffisante du malade incite à faire un examen complet, qu'une étude systématique des urines révèle la présence d'une albuminurie, et met sur la voie de la lésion rénale que rien n'avait fait prévoir.

Et l'on est dans bien des cas forts surpris de trouver, chez un enfant qui ne présentait aucun signe de déficience rénale, une azotémie atteignant ou dépassant un gramme.

Cependant il est une manifestation de l'insuffisance rénale qui peut demeurer isolée pendant de longues années, et qui toujours doit faire suspecter l'existence d'une néphrite chronique : c'est la polydipsie que présentent ces petits malades.

Dans de très nombreuses observations, la famille a conservé le souvenir de la soif très vive dont souffrait le sujet depuis sa plus petite enfance. Le sevrage a souvent été difficile et tardif parce que l'enfant, refusant toute alimentation solide, n'acceptait que du lait ou des liquides. (Obs. R_{AF}).

La réduction des boissons entraîne pour ces enfants un malaise extrême, et plusieurs d'entre eux ont été surpris buvant les liquides les plus divers et les plus malpropres.

La soif peut les réveiller plusieurs fois dans la nuit, et

certaines ont la précaution de placer le soir près de leur lit une provision de liquide.

Plusieurs de ces enfants, qui absorbaient des quantités énormes d'eau (COCKAINE : 3 l. 500 par 24 heures à 2 ans et 5 mois) ont été considérés pendant un temps comme atteints de diabète insipide et traités — sans aucun succès — comme tels.

La polyurie toujours importante entraîne des mictions fréquentes qui, surtout lorsqu'elles sont nocturnes, amènent les parents à consulter. L'énurésie est fréquente, parfois seulement nocturne, elle peut être diurne ; il s'agit dans ces cas de mictions par regorgement, avec dilatation permanente de la vessie.

La soif, la polyurie, qui existent avec une assez grande fréquence dès la première enfance, s'installent parfois beaucoup plus tard, quelques années ou quelques mois seulement avant la grande urémie terminale.

Les autres manifestations rénales, fonctionnelles, sont beaucoup moins souvent observées ; volontiers épisodiques, elles n'apparaissent le plus souvent que très tardivement.

C'est parfois une anorexie qui entrave considérablement l'alimentation, s'accompagne d'une constipation rebelle.

Les vomissements, qui surviennent souvent par crises, accompagnés de céphalée, peuvent réaliser un tableau voisin de la migraine.

Assez souvent, une céphalée persistante, une diminution progressive de l'acuité visuelle sont les premières traductions cliniques d'une insuffisance rénale grave.

Ce n'est en général que peu de temps avant la mort que l'on observe une somnolence progressive, des soubresauts musculaires et même de véritables crises convulsives.

L'œdème n'appartient pas au tableau habituel de ces néphrites purement azotémiques ; on peut observer parfois une légère bouffissure du visage, un épisode œdémateux transitoire, très exceptionnellement un véritable anasarque.

L'examen physique du malade n'apporte que peu de ren-

seignements du point de vue rénal, cependant ces enfants présentent des modifications cutanées tout à fait particulières, au moins dans les périodes relativement avancées de l'évolution. Leur peau est sèche, rudé, grossière, elle a perdu son élasticité habituelle. Leur teint présente une coloration assez caractéristique, à la fois blême et jaunâtre, avec des aires de pigmentation brunâtre ; cette pigmentation prédomine aux régions découvertes, et leur donne un aspect mal-propre. La pâleur des muqueuses traduit une anémie profonde. Il n'existe en général aucune modification des phanères.

L'examen physique des organes urinaires n'apporte que peu de renseignements. Les reins, toujours très petits, comme nous le verrons, ne sont pas accessibles à la palpation. Cependant, au cours de l'évolution, certains auteurs ont pû percevoir dans la région lombaire une masse résistante qui n'a d'ailleurs pas été retrouvée dans les années suivantes (ELLIS et EVANS, MONCRIEFF).

Il n'existe pas de point douloureux au niveau des uretères, on peut parfois constater cliniquement l'existence d'une distension vésicale.

Des explorations plus complètes des voies urinaires n'ont été pratiquées que dans un nombre malheureusement très restreint de cas, et presque toujours par ELLIS et EVANS qui ont attiré l'attention sur la fréquence des dilatations de l'arbre urinaire au cours du nanisme et du rachitisme rénal.

Ils ont pratiqué chez quatre de leurs malades un examen radiologique de l'arbre urinaire qui a montré :

dans un cas un arbre urinaire normal ;

dans un autre cas une légère dilatation des uretères, avec aplatissement des calices supérieurs droits ;

dans un troisième cas une dilatation de la vessie avec présence de diverticules, existence d'une hydronéphrose bilatérale avec dilatation des deux uretères, sans reflux urétérique.

Enfin dans un quatrième cas, une augmentation de volume considérable de la vessie qui était prolongée en haut et à droite par un diverticule.

ELLIS, chez d'autres malades a pu constater : dans une observation l'existence d'une vessie un peu distendue avec des uretères normaux sans reflux urétérique ;

dans une autre observation l'existence de multiples petits dépôts opaques au niveau des deux reins et des deux bassinets avec excrétion urinaire retardée.

ELLIOTT a observé une grosse distension des uretères sans calcul.

B. SHARP a observé de nombreux dépôts semi-opaques dans toute l'étendue des deux reins.

CAPON a vu également de nombreux dépôts calcaires dans les calices et les deux bassinets.

Par contre MIKULOWSKY a vu un tractus urinaire normal, KARELITZ a constaté, sans opacification, que le rein était normal.

Les examens cystoscopiques sont encore plus rares, ce qui s'explique d'ailleurs par la gravité que peut présenter toute exploration, si peu traumatisante qu'elle soit, chez des sujets aussi fragiles.

ELLIS et EVANS ont constaté dans un cas la dilatation des orifices urétériques situés d'ailleurs plus haut que normalement.

SHELLING et REMSEN ont rencontré au cours de leur cathétérisme un obstacle insurmontable de l'uretère gauche.

ELLIOTT enfin a pu observer une cystite considérable avec dilatation des orifices urétéraux.

Mais ces constatations, sur l'importance pathogénique desquelles nous reviendrons, n'ont pû être faites que rarement, et l'on s'est beaucoup plus attaché à préciser les caractères biologiques de la néphrite chronique qui est à la base du nanisme et du rachitisme rénal.

Les caractères des urines sont très constants. Les urines sont toujours abondantes, et leur taux journalier atteint souvent des chiffres considérables, parfois même extraordinaires, si l'on tient compte du jeune âge et du très faible poids de ces sujets. Nous n'en prendrons pour exemple que

le cas de cette petite fille observée par CARON qui urinait à 7 ans 5 l. 600 par 24 heures alors qu'elle ne devait atteindre le poids de 15 kg. 700 que trois ans plus tard.

La réduction brutale de la quantité des urines comporte d'ailleurs un très sombre pronostic, qui précède de peu la mort. La polyurie reste en général beaucoup plus modérée, variant entre 1 l. 1/2 et 3 litres, ce qui est encore beaucoup pour de tels sujets.

Les urines sont claires et peu colorées.

Leur densité est remarquablement basse, elle ne dépasse que très exceptionnellement 1010 à 1012 et reste en général fixée entre 1003 et 1006.

L'albuminurie peut être permanente, toujours retrouvée pendant les mois et les années au cours desquel le malade est régulièrement suivi. Mais parfois cette albuminurie est intermittente, et dans quelques observations l'absence d'albumine urinaire recherchée seulement une ou deux fois chez un enfant examiné à un stade tardif avait fait éliminer le diagnostic de lésion rénale et celle-ci a constitué une trouvaille d'autopsie. Dans plusieurs cas des enfants atteints de genu valgum ont été opérés et sont morts, l'examen des urines pratiqué systématiquement avant l'intervention étant demeuré négatif (CAMERON, BARBER).

Il est infiniment plus rare que des examens répétés n'aient jamais montré d'albuminurie au cours de l'évolution, cependant APERT et BAILLET ont observé un enfant atteint de nanisme rénal chez qui la recherche de l'albuminurie est toujours restée négative, même 15 jours avant la mort.

La quantité d'albumine est en général minime ; beaucoup signalent la présence de traces ou d'un léger nuage d'albumine. Celle-ci se maintient entre 50 centigrammes et 1 gramme par litre. Ce n'est que très rarement et à la période terminale qu'elle atteint des chiffres plus élevés (4 gr. 60 APERT et BAILLET, 3 gr. 25 GAROT).

L'examen microscopique de ces urines, lorsqu'il est répété

fréquemment révèle assez souvent l'existence de cylindres granuleux, mais ceux-ci n'apparaissent dans les urines que d'une façon très intermittente, et beaucoup d'auteurs signalent leur absence. Les hématuries macroscopiques sont très rares. Nous ne les avons vu signaler que 3 fois. (COCKAYNE et LANDER, ELLIS et EVANS 2 cas). Il est par contre fréquent de constater dans le culot urinaire la présence d'assez nombreux globules rouges.

Nous avons été frappé de la fréquence de la pyurie au cours de ces néphrites.

Dans la majorité des cas, on trouve dans le culot urinaire des globules blancs en plus ou moins grande abondance, mais il est difficile de tirer de cette constatation une conclusion précise quant à la présence d'une suppuration urinaire.

Il est difficile aussi de tenir compte des cas assez nombreux où la culture d'urines, en apparence normales, a montré l'existence de germes.

Par contre fréquents sont les cas où les urines sont manifestement purulentes et contiennent en abondance des germes pathogènes, presque toujours des bacilles du colon. Cette constatation a été faite à 7 reprises dans les observations de ELLIS et EVANS ; d'autres auteurs l'ont aussi signalée en particulier FLETCHER, FOUBERT, GAROT.

Plus importants encore sont les cas où la pyurie s'accompagne de tout un tableau clinique d'infection urinaire avec fièvre et symptômes de pyélite ou de cystite. Cette pyurie peut être particulièrement rebelle : dans une observation d'ELLIOTT, une cystite installée bruyamment à l'âge de 4 ans a pu être vérifié à maintes reprises jusqu'à l'âge de 22 ans. ELLIS et EVANS ont observé également des pyélocystites rebelles durant plusieurs années.

CAPON a rapporté un pyurie persistant de 5 à 11 ans.

De TONI a vu, chez sa petite malade une cystite rebelle qu'il attribue d'ailleurs à la scarlatine.

Il est assez intéressant de remarquer que la plupart de ces pyuries ont été observées chez des enfants qui présentaient

une dilatation de tout ou partie du tractus urinaire. Dans les dix cas de pyurie décrits par ELLIS et EVANS, les 8 qui ont été examinés du point de vue anatomo-pathologique présentaient des lésions de cet ordre. Chez le malade d'ELLIOTT, qui présentait une pyurie si persistante, il n'y a pas eu d'examen anatomique, mais la cystoscopie montrait, outre l'existence d'une cystite importante, avec nombreux replis muqueux gênant le cathétérisme, une dilatation considérable des orifices urétéraux qui paraissaient assez larges pour admettre le bout du petit doigt.

Dans tous les autres cas avec pyurie, il n'a pas été pratiqué d'exploration de l'arbre urinaire, et l'autopsie n'a pas été faite, sauf dans l'observation de FOUBERT, qui se borne à décrire l'état des reins et ne donne aucun renseignement sur l'état du tractus urinaire.

L'étude biologique des urines met en évidence l'insuffisance fonctionnelle considérable des reins de ces sujets.

Lorsqu'elle a été pratiquée, l'épreuve de l'élimination de l'eau mettait en évidence un grave déficit rénal. La concentration est très inférieure à la normale, ne dépasse pas 1008-1010, la dilution elle-même est souvent très insuffisante, ne descend pas au-dessous de 1005 ou 1004. Enfin il y a très peu de variations dans le volume des urines émises, qui sont éliminées avec un retard notable.

La concentration de l'urée dans l'urine est très basse, les tests de concentration uréique montrent une grosse déficience de l'excrétion de l'urée.

La constante d'AMBARD, lorsque le taux encore relativement bas de l'urée sanguine lui conserve quelque valeur, est toujours très au-dessus de la normale.

L'élimination des chlorures, beaucoup moins étudiée, d'ailleurs, est beaucoup moins diminuée. Elle reste longtemps pratiquement normale.

L'épreuve de la phénol-sulfonephtaléine donne des chiffres extrêmement bas, le sujet n'éliminant le plus souvent que des traces de substance colorée dans les premières

heures. L'élimination n'atteint guère que 5 à 10 % dans les meilleurs cas, résultat d'autant plus frappant que, le taux d'élimination normal est un peu plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte et doit atteindre chez lui 60 à 65 % dans les 2 premières heures.

Quant à la présence de substances anormales dans les urines, telles que sucre ou corps acétoniques, nous verrons qu'elle a été constatée dans un certain nombre de cas.

L'étude chimique du sang met, elle aussi, en évidence tous les signes d'une néphrite azotémique.

La rétention uréique est constante, le chiffre de l'urée sanguine est parfois fort élevé dès le premier examen, et l'on a alors la surprise de constater chez un enfant qui jusque-là ne présentait aucun signe de lésion rénale, un chiffre d'urée sanguine atteignant ou dépassant 1 gramme.

Ces azotémies élevées, d'une latence peu commune, peuvent persister pendant des années sans grande modification, et sont compatibles avec de longues survies, contrairement à ce qu'on a l'habitude d'observer chez les adultes. ELLIS et EVANS : l'azotémie à 0 gr. 90 en 1927, ne dépassait pas 1 gr. 03 en 1932.

L'azotémie suit une marche progressive, parfois précipitée par une infection intercurrente, une fatigue, une intervention chirurgicale.

On peut observer parfois, comme nous le verrons, sous l'influence du repos, d'un régime approprié, des rémissions partielles et temporaires de l'azotémie.

Dans les derniers mois enfin, ce chiffre s'élève rapidement et peut atteindre 3 ou 4 grammes dans les jours qui précèdent la mort.

La rétention uréique s'accompagne d'une rétention de tous les corps azotés, azote non protéique, créatinine. L'acide urique, dosé dans quelques cas, subit lui aussi une élévation notable.

Il s'agit en général d'un syndrome azotémique pur, et le métabolisme du chlorure de sodium n'est pas troublé. Il

n'y a pas de rétention chlorurée sauf d'une façon épisodique (1 obs. pers).

SCHOENTHAL et BURPEE signalent un cas avec chloropénie.

L'acidose n'a été recherchée que dans un nombre restreint d'observations. On a pu constater dans ces cas la baisse de la réserve alcaline, parfois même ; une modification du *Ph* dans le sens de l'acidose. SCHOENTHAL et BURPEE ont obtenu une amélioration prolongée en réduisant cette acidose par le bicarbonate de soude.

Les albumines sanguines sont en général peu modifiées ; le rapport S/G est normal.

Le taux des lipides, est souvent normal. Cependant, comme il est fréquent au cours des néphrites chroniques, on constate parfois une certaine hypercholestérolémie.

La glycémie est normale, cependant nous verrons qu'elle a pu être troublée au cours de certaines formes associées à des troubles du métabolisme glucidique.

Les modifications du calcium et du phosphore sanguins ont été l'objet de nombreuses recherches : dans la règle on constate une élévation du chiffre du phosphore minéral, un abaissement du chiffre du calcium, qu'il y ait ou non un syndrome osseux associé au nanisme. Les documents sur le calcium et le phosphore sont d'ailleurs beaucoup moins nombreux pour le nanisme que pour le rachitisme.

Ces manifestations sont loin d'être constantes. Parfois le chiffre du calcium reste normal, seul le chiffre élevé de phosphore rompt le rapport habituel entre ces deux éléments. Souvent même les 2 chiffres restent normaux.

L'étude de la phosphatase sanguine n'a été pratiquée que dans fort peu de cas. Les auteurs ne donnent pas l'unité dont ils se sont servis. Ces résultats ne sont en général pas interprétables.

A ce syndrome humoral se joint une anémie importante. La pâleur de ces petits malades, la décoloration de leurs muqueuses attirent d'emblée l'attention.

Il est exceptionnel d'observer chez eux un chiffre de globules rouges normal ou seulement légèrement diminué.

Ils présentent dans la règle une anémie sévère ; le chiffre des globules rouges est compris entre deux et trois millions, et souvent même entre 1 et 2 millions, comme il est d'ailleurs de constatation habituelle dans les néphrites chroniques graves.

Cette anémie s'accompagne d'une réduction en général parallèle de l'hémoglobine.

Le nombre des globules blancs, la formule leucocytaire subissent peu de modifications.

Il n'y a pas de syndrome hémorragique clinique sauf parfois quelques éléments cutanés à la période terminale.

Le temps de saignement, le temps de coagulation, le nombre des plaquettes restent normaux.

Le retentissement cardio-vasculaire de cette néphrite chronique azotémique est en général minime.

La tension artérielle reste normale, ne subit aucune élévation.

Cependant si c'est là la règle, elle souffre d'assez nombreuses exceptions.

Il est difficile de tenir compte d'hypertensions légères, d'ailleurs rares, étant donnée l'extrême variabilité des chiffres moyens de la tension artérielle fournis par les différents auteurs en fonction de l'âge.

Si l'on admet cependant qu'au dessous de dix ans la tension artérielle maxima d'un enfant ne doit pas dépasser 10 centimètres de mercure, il reste un certain nombre d'hypertensions modérées et quelques hypertensions très considérables (EVANS, 26-20 à 14 ans).

Ces formes hypertensives qui s'accompagnent parfois de sclérose artérielle, entraînent une hypertrophie puis une dilatation cardiaque, frappant surtout le ventricule gauche. Le bruit de galop, les signes périphériques de défaillance cardiaque demeurent très rares.

MILLER et PARSONS ont voulu baser une classification, à

la vérité bien artificielle, sur l'existence ou l'absence de ce retentissement myocardique.

Parfois une diminution de la vision traduit une rétinite azotémique que met en évidence l'examen du fond d'œil. C'est souvent sans aucun signe fonctionnel que la rétinite s'installe. Dans un nombre important de cas d'ailleurs, le fond d'œil demeure normal, même avec une azotémie élevée. La rétinite, pour HAMPERL et WALLIS, ne s'observerait que dans les formes avec tension artérielle élevée.

En dehors de la rétinite azotémique ou hypertensive, on a signalé d'autres lésions oculaires : SILBERSTERN a décrit une atrophie familiale du nerf optique chez deux frères atteints, l'un, de nanisme rénal, l'autre de rachitisme rénal. Dans un cas de rachitisme rénal, FEILING et HOLYOAK ont vu une atrophie optique gauche et une pâleur de la papille droite.

L'examen viscéral du sujet ne révèle dans la règle aucun autre signe, bien que l'on ait pu observer, comme nous le verrons, quelques manifestations associées. Le foie, la rate sont normaux. L'étude des selles, pratiquée dans quelques cas, a montré une digestion normale.

Le système nerveux est normal. Le liquide céphalo-rachidien n'a subi d'autre modification qu'une élévation de l'urée parallèle à celle du sang. WALLIS a signalé l'association à un nanisme rénal d'une paralysie spasmodique avec idiotie et paralysie du nerf optique.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution du rachitisme et du nanisme rénal, dominée par celle de la néphrite chronique, est constamment fatale, mais la survie peut-être plus ou moins longue, et plusieurs auteurs ont publié des observations d'enfants encore vivants et qu'ils observaient depuis 6 ou 8 années. D'autres enfants, qui n'avaient été soumis à aucune surveillance médicale, n'avaient suivi aucun régime, ont pû mener une vie normale pendant des années, malgré l'existence d'un nanisme rénal très accentué. Dans la règle, ces sujets ne dépassent guère l'âge de la puberté et succombent souvent avant cette période. Un petit nombre d'entre eux ne dépasse pas 3 ou 4 ans.

Certains cependant ont atteint l'âge de 18 ou 20 ans, l'un d'eux mourut à 26 ans.

Cette longue survie, compatible souvent avec une existence normale, chez des enfants présentant une azotémie élevée est un des caractères les plus frappants de cette affection.

Mais par contre il faut insister tout particulièrement sur la fragilité extrême de ces malades aux traumatismes de tous ordres. Une maladie infectieuse peut déclencher chez eux une poussée d'azotémie, mais surtout on sait les dangers très grands auxquels expose toute intervention chirurgicale pratiquée chez ces sujets et les premiers observateurs anglais ont rapporté plusieurs fois l'histoire d'un enfant opéré dans un service d'orthopédie et qui succombait en quelques jours à un coma azotémique post-opératoire (BARBER, CAMERON).

Bien que quelques sujets dont le fonctionnement rénal était encore suffisant aient pu supporter sans accidents graves de telles interventions, la connaissance de ces faits doit faire proscrire de la façon la plus rigoureuse toute intervention, non imposée par un risque vital, chez ces malades.

Bien plus, nous avons été très frappés de ce fait que des enfants entrés à l'hôpital sans aggravation particulière de leur état, et dans un seul but d'examen succombaient très souvent au bout de quelques jours ou de quelques semaines.

Dans une observation de R. DEBRÉ, MARIE, CLERET et MESSIMY la petite malade, que l'on avait amenée de province, a succombée de façon très inattendue après deux prises de sang. (Obs. n° 1). Un autre, qui fût amené de banlieue à l'Hôpital HEROLD pour consulter notre Maître le Professeur DEBRÉ, subit un examen complet, une prise de sang, et présenta brusquement, dans les jours suivants un coma mortel. (Obs. n° 4). Ces faits doivent imposer la plus grande prudence dans toutes les explorations que l'on pratique chez ces sujets, auxquels il faut éviter toute fatigue, tout voyage, toute émotion.

Quelques rares observateurs rapportent des améliorations peut-être transitoires, dont il sera très intéressant de connaître l'évolution ultérieure.

BADER a observé deux frères atteints de rachitisme rénal dont le plus jeune aurait présenté, sous l'influence de l'ergostérol irradié, une amélioration radiologique et une baisse de la phosphatémie de 113 à 86 milligrammes.

Du point de vue du groupement des différents éléments du syndrome, nous avons vu qu'en général les modifications du développement étaient très précoces, susceptibles parfois d'une amélioration transitoire et d'ordre uniquement pondéral.

La déficience rénale se traduit aussi très tôt dans beaucoup de cas par une soif vive, bien que les autres éléments du syndrome rénal, longtemps silencieux, ne soient le plus souvent découverts que beaucoup plus tard.

Nous avons aussi insisté sur les deux périodes de fréquence maxima d'apparition des manifestations rachitiques ; les premières années, l'époque prépubertaire, et sur le caractère longtemps évolutif de ces lésions qui peuvent demeurer en activité jusqu'à la mort du sujet ; enfin sur l'absence d'action des thérapeutiques anti-rachitiques habituelles. Parfois cependant, lorsque l'état du rein permet de dépasser la période de croissance maxima, les lésions osseuses se fixent et ne progressent plus.

Du point de vue fonctionnel osseux, un petit nombre de ces sujets sont de véritables infirmes plus ou moins grabataires ; beaucoup conservent une motilité et une activité très notables, et parfois normales, malgré d'importantes déformations.

FORMES CLINIQUES

Nous avons envisagé jusqu'ici le tableau clinique habituel pur du nanisme rénal avec ou sans infantilisme, avec ou sans rachitisme. Mais on peut observer d'autres aspects, suivant l'évolution des lésions, l'existence de certaines manifestations associées.

Nous avons vu qu'il fallait isoler, sans qu'on puisse établir entre eux aucune différence fondamentale quant à la nature du processus rénal, plusieurs aspects cliniques :

Un nanisme rénal avec ou sans infantilisme, mais sans atteinte osseuse.

Un nanisme rénal avec rachitisme.

Si le nanisme peut être pur, le rachitisme ne s'observe qu'associé au nanisme. Il existe cependant dans la littérature 2 observations dûes à ELLIS et EVANS où il semble s'agir d'un rachitisme rénal pur. Le sujet, mesurait 1 m. 70 et présentait un genu valgum net et une cyphose sur le début desquels on n'a aucun détail. Il est mort à 26 ans d'une néphrite azotémique qui n'avait donné aucun signe jusqu'aux six derniers mois. Le rein gauche pesait 106 grammes. Il existait une hydronéphrose bilatérale qui réduisait à droite le rein à l'épaisseur d'une simple membrane, et une dilatation de la vessie et des deux uretères. Chez un autre sujet, qui présentait une dilatation de l'arbre urinaire et chez qui des manifestations rachitiques importantes étaient apparues à 16 ans, la taille s'élevait à 18 ans à 1 m. 78. On peut admettre dans ces cas que la lésion rénale longtemps bien compensée, n'est devenue très grave qu'après la terminaison de la croissance.

Il est des formes rapidement mortelles, ou l'enfant ne survit pas au delà de trois ou quatre ans ; des formes longtemps bien tolérées ou, à la néphrite latente, s'ajoute seulement pendant des années un simple retard statural et pondéral, et à qui on ne peut cependant refuser le nom de nanisme rénal.

Nous avons insisté dans la description de la symptomatologie sur les formes compliquées de lésions urinaires infectieuses si fréquemment rencontrées.

EVANS a décrit chez les enfants des néphrites chroniques avec artério-sclérose diffuse, dégénérescence graisseuse de l'intima des artérioles dans tous les organes. Une de ses observations s'accompagnait de nanisme et de rachitisme.

Aux troubles du métabolisme calcique, du métabolisme des glucides, ou des lipides, associés à la néphrite chronique appartiennent certains symptômes qui peuvent s'ajouter au nanisme rénal avec ou sans rachitisme.

La *tétanie* est, contrairement à ce qu'on pourrait croire, étant donné le chiffre souvent abaissé de la calcémie, très rarement associée, R. DEBRÉ, J. MARIE, J. DAYRAS et J. BERNARD, ELLIS et EVANS, PATERSON, ont relevé l'existence de quelques signes de la série spasmophilique. MITCHELL, WATSON-WEMYSS, DUKEN, ont observé une *tétanie* certaine.

Cette rareté paradoxale de la *tétanie* serait due à l'acidose qui, donnant à la majeure partie du calcium la forme ionisée, prévient l'apparition de la *tétanie* malgré l'existence d'une calcémie totale basse.

Une certaine obésité de ces sujets a été observée dans plusieurs cas.

HUTINEL et HARVIER, puis LIGHTWOOD, SENDRAIL et BEZY, Robert DEBRÉ, MARIE CLAIRET et MESSIMY, en ont rapporté des observations.

Plusieurs auteurs relatent l'existence de troubles plus ou moins importants du métabolisme des hydrates de carbone.

Déjà en 1912, HUTINEL et HARVIER avaient signalé au cours d'un rachitisme rénal avec obésité et amyotrophie importante l'existence d'une glycosurie alimentaire.

De TONI, en 1933, à propos d'une observation de rachitisme rénal associé à un diabète rénal avec acidose, étudie les rapports qui peuvent exister entre ces deux états, et pense que ces deux syndromes ont peut-être une cause commune dans une « meiopragie fonctionnelle multiple des cellules épithéliales du rein ».

R. DEBRÉ, J. MARIE, CLÉRET et MESSIMY ont observé en 1934 une petite fille qui présentait un rachitisme rénal associé à un diabète rénal avec acidose dont nous reproduisons ici l'observation.

OBSERVATION n° 1. — L'enfant M... Fernande, âgée de 11 ans, adressée au professeur est Robert DEBRÉ le 17 mars 1933.

Le petite fille est née à terme le 6 février 1922. Elle fut élevée au sein jusqu'à 13 mois, eut ses premières dents à 1 an et commença à marcher vers 14 mois.

Aucun trouble ne fut noté chez elle jusqu'à l'âge de 4 ans. A ce moment (1926), la grand'mère fit remarquer que sa petite fille marchait depuis quelque temps « sur les talons ». Un médecin consulté ne trouva rien d'anormal. La fillette continua néanmoins à présenter cette démarche particulière jusqu'en février 1928, époque où elle se mit à marcher en se dandinant.

La taille, le poids, l'intelligence de l'enfant ont été normaux jusqu'à la même date ; le docteur Cléret l'examine alors pour la première fois et porte le diagnostic de rachitisme, fondé sur la constatation des signes suivants : épaississement de la région diaphyso-épiphysaire inférieure des poignets, petit chapelet costal, genu valgum droit.

Il demande une radiographie qui révèle des lésions du bassin du type rachitique, sans luxation des hanches.

Des séances d'irradiation par les rayons ultra-violets sont prescrites, qui auraient donné une légère amélioration : la démarche reste la même, mais l'enfant peut descendre seule des marches d'escalier, ce qui lui était interdit depuis quelques mois.

En avril 1930, pendant qu'elle joue, l'enfant fait une petite chute. On constate alors une fracture du fémur gauche, à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur.

Un plâtre est mis en place et maintenu pendant un mois.

La fracture paraît bien consolidée, mais une angulation très marquée persiste.

Depuis cet accident, l'enfant n'a pu marcher qu'avec des béquilles; le membre inférieur gauche reste faible et un peu douloureux.

On met en œuvre les traitements suivants :

Per os : calcium, vitamine D, huile de foie de morue, jus de fruits, etc. Bains salés, exposition aux rayons solaires, durant les mois de juillet et d'août 1930.

C'est alors que se fixa l'arrêt de croissance de l'enfant, arrêt portant seulement sur la hauteur, non sur la largeur du corps.

L'intelligence restait normale. La mère put apprendre à lire à la petite fille, qui gardait un caractère assez gai malgré son infirmité.

En *septembre* 1930, nouvelle chute, aussi peu importante que la première.

L'enfant est immobilisée pendant une vingtaine de jours. Puis la fillette reprend sa marche, toujours à l'aide de béquilles.

En *mai* 1932, rougeole non compliquée.

En *juin* 1932, nouvelle chute, suivie de fracture du tibia gauche. Un médecin fait plâtrer l'enfant pendant 3 mois (après avoir posé le diagnostic de « maladie de Parrot ») et institue un traitement anti-syphilitique.

Depuis cette époque, l'enfant ne tient pas debout, même avec ses béquilles.

En *août* 1932, coqueluche simple.

En *octobre* 1932, l'enfant se plaint de difficultés à soulever son bras gauche, puis, un mois plus tard environ, son bras droit.

La réaction de Bordet-Wassermann, pratiquée dans le sang en novembre, est négative.

Les rayons ultra-violetts sont appliqués à nouveau, ainsi que les médicaments antirachitiques.

Le caractère de la petite malade ne s'est pas modifié ; elle est restée, nous dit son médecin, douce, gaie, curieuse et plutôt calme.

Tel est le passé pathologique de la petite M...

On nous fournit encore un renseignement très important : un examen des urines, pratiqué récemment, a montré la présence de

6 gr. 25 de sucre par litre. Cette glycosurie serait d'apparition récente. La quantité d'urines émises en 24 heures était, le jour de l'examen, de 1 litre un quart.

En examinant l'enfant, nous relevons les faits suivants :

1^o Une diminution notable de la taille (elle mesure 1 m. 02, taille nettement au-dessous de la normale pour un enfant de 11 ans).

Il existe, en outre, une disproportion remarquable entre la longueur du tronc évidemment réduite et celle des membres. Si l'on étend complètement les mains, leur extrémité atteint la rotule.

2^o Le facies, au contraire, est sensiblement normal : les traits sont réguliers, le regard assez vif, les cheveux et les sourcils fournis.

Les joues sont très colorées, légèrement cyanotiques.

3^o On note encore une adiposité anormale qui prédomine au tronc et à la racine des membres. Le tronc est couvert d'un épais manteau graisseux, surtout marqué dans la partie supérieure du thorax. Pourtant les seins ne sont pas très volumineux. Les régions sous-claviculaires, surtout sont matelassées de graisse.

En position assise, on note :

Une très forte scoliose à convexité droite, expliquant le rapetissement du tronc.

Deux grosses masses graisseuses font saillie, surtout à gauche, dans les fosses lombaires ; l'infiltration adipeuse est moins marquée en arrière qu'en avant aux hémithorax.

Il existe néanmoins une légère infiltration graisseuse, plus fournie dans les fosses sus-épineuses et se dégradant vers l'aisselle.

Les creux sus-claviculaires sont normaux.

Le cou est assez court, mais non adipeux.

Abdomen. — La graisse forme un tablier dans la région sous-ombilicale, et infiltre aussi le mont de Vénus.

Membres. — On remarque le contraste existant entre l'aspect du segment périphérique et celui de la racine des membres ; l'hypertrophie graisseuse ne porte que sur la peau et le tissu sous-cutané du bras et de la cuisse, et respecte la partie distale des membres.

Sur les bras, la masse lipomateuse siège à la face externe, elle commence au-dessous de l'articulation scapulo-humérale. L'extrémité distale est gracie, non infiltrée, la peau est souple. La région épiphyso-diaphysaire inférieure de l'avant-bras est épaissie. Les mains sont petites, mais normales et non infiltrées. Les doigts sont

normaux. Les ongles sont un peu cyaniques, mais ne présentent aucune anomalie.

Membres inférieurs. — La graisse est amassée sur la face externe de la cuisse et de la hanche, son épaisseur diminue au niveau de l'arcade crurale. L'infiltration graisseuse existe sur la face externe de la cuisse, jusqu'à l'union des trois quarts supérieurs et du quart inférieur. On la note aussi mais bien plus diffuse, sur les faces interne et postérieure de la cuisse. Le relief du genou est affecté par l'adiposité. Les jambes paraissent, au contraire, graciles. Le pied est normal. Le segment proximal du membre inférieur paraît proportionnellement plus court que le segment distal.

On note encore la déformation du fémur gauche qui présente une crosse marquée à concavité antérieure ;

4° Il existe, en outre, des signes évidents de rachitisme : chapelet costal, nouures épiphysaires, fait capital chez cette fillette de 11 ans.

5° *Réflexes.* — Les réflexes tendineux rotuliens et achilléens existent à droite et à gauche. Leur amplitude est moyenne.

Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Les réflexes du membre supérieur sont très faibles, difficiles à mettre en évidence.

Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux.

Au membre supérieur comme au membre inférieur, tous les mouvements sont possibles, avec une force musculaire assez bonne, et c'est surtout par crainte de la douleur et par gêne mécanique, due aux fractures, que l'enfant refuse de mobiliser le segment proximal de ses membres et notamment de soulever la jambe en extension complète.

6° *Yeux.* — Pas de paralysies oculaires. Réflexes pupillaires normaux. Pas d'hémianopsie latérale.

Audition. — Normale.

Crâne. — Pas de modifications anormales. Pas de perte de substance.

On recherche avec soin les *signes de la série spasmophilique*. Ils sont tous absents.

Dents. — Les deux incisives supérieures manquent. Leur implantation au maxillaire inférieur est irrégulière.

Cœur, Poumons. — Paraissent normaux.

Le *foie* ne déborde pas les fausses côtes. Ses dimensions sont normales. La *rate* n'est pas palpable ;

7° *Mensurations.* — Longueur totale : 102 cm.

Tronc : 36 cm. (du creux sus-sternal au pubis).

Membre supérieur : 47 cm. 5 (de la tête humérale à l'extrémité du médus).

Bras : 19 cm. (de la tête humérale au pli du coude).

Avant-bras : 16 cm. (jusqu'au pli du poignet).

Main : 12 cm. 5 (du pli du poignet à l'extrémité du médus).

Cuisse 29 cm. (de l'épine iliaque anté-supérieure au bord inférieur de la rotule). Il existe 51 cm. de l'épine iliaque A. S. à la malléole externe.

Jambe : 24 cm. (de la pointe de la rotule à la malléole externe).

Pied : 15 cm. (du calcanéum au gros orteil).

Sur les *radiographies* du squelette, on note les signes suivants (M. Mignon) :

a) *Membres supérieurs*. — Extrême décalcification diffuse du squelette, surtout marquée au niveau des extrémités diaphyso-épiphysaires des humérus. La tête humérale décalcifiée prend un aspect feuilleté.

Existence de fractures multiples, deux sur la diaphyse humérale gauche, une sur le bord spinal de l'omoplate gauche.

b) *Membres inférieurs*. — Même décalcification. Incurvation très marquée du fémur gauche à concavité antérieure. Un trait transversal de fracture au tiers inférieur.

Fractures de la diaphyse du tibia et du péroné gauches, à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur. Gracilité extrême de la diaphyse du péroné.

c) Squelette crânien sensiblement normal.

Dans l'ensemble, les os paraissent surtout décalcifiés, *leur opacité est à peine supérieure à celle des muscles voisins*. La couche corticale est réduite à une bande étroite et tous les détails de structure de la partie médullaire ont disparu. On constate aussi un épaissement des régions diaphyso-épiphysaires.

En outre, l'examen des urines, des matières, du sang, pratiqué par M. Goiffon le 18 mars 1933, nous apporte les renseignements suivants :

Urines. — Couleur ambrée, aspect trouble. Densité, 1301. Albumine, 2 gr. 20 par litre. Chlorures, 3 gr. 6.

Présence de nombreux cylindres granuleux et de leucocytes.

Pas d'hématies.

Glycosurie, 6 gr. 06 (dosage à la liqueur de Fehling) pour 400 cmc. d'urines.

Présence d'acétone et d'acide diacétique : réactions d'Imbert et de Gerhardt très positives.

Corps acétoniques totaux (van Slyke) : 2 gr. 373.

Urée diminuée : 5,6 (au lieu de 15 à 25 gr.).

Il existe une forte *élimination d'acides organiques*.

a) *Cathions* : Totalité des ions H : 152 (normalement : 300 à 450). Ions H auxquels a été substituée l'ammoniaque : 528 (normalement 400 à 550).

b) *Anions* : Phosphates acides considérés comme radicaux : 142 (normalement 250 à 350).

Radicaux d'acides organiques : 716 (normalement 450 à 700).

c) *Bases minérales* liées à des acides faibles : 178 (normalement 25 à 75 cmc.).

Le rapport des éléments acides avec l'urée montre l'existence d'une *acidose* très marquée.

Le coefficient de Maillard, considéré comme coefficient d'acidose est de 22 (normalement 3 à 5 p. 100).

Il n'existe aucun trouble appréciable des fonctions biliaires.

Urobiline totale : 0,080 (normalement : 0 gr. 070).

Pas de bilirubine. Traces de sels biliaires.

Selles. — La capacité intestinale de digestion des aliments est normale (tant pour les fibres musculaires que pour les graisses).

Pas de produits anormaux d'origine intestinale.

Selles d'évacuation accélérée sans hypersécrétion.

Putréfactions et fermentations. Pas de parasites.

Dosage des acides organiques : 24 cmc. Sol. N pour 100 gr. de selles (normalement 15 cmc.).

Dosage de l'ammoniaque : 11,2 (normalement 2 à 3 p. 100 gr.) ; pH : 6,9 (normale 6,8 à 7,4).

Sang. Corps azotés. — Urée sanguine : 0,36 par litre.

Albumines totales : 73,71.

Sérum albumine : 48,38 ; CO² globulines : 25,33.

Rapport Sérum albumine = 1,9.

CO² globulines

Lipides. — Cholestérine : 2,76.

Lipides totaux : 9,20 (au lieu de 4 à 5,6).

Glucides. — Glycémie à jeun : 0,91 p. 1.000.

Glycémie provoquée (ingestion de 25 gr. de glucose pur) : 2 gr. p. 1.000 après une demi-heure, 2 gr. 06 après 1 heure, 1 gr. 60 après 1 h. 1/2.

Flèche hyperglycémique : 1,15. Durée de réaction : 2 h. 50. Aire de réaction : 1,61.

Acétonurie : à jeun et pendant l'épreuve, est positive.

Calcium immédiatement précipitable : 0,069.

Phosphore minéral : 0,026.

Constante d'Ambard : 0,103 (au lieu de 0,07).

Métabolisme basal : augmentation de 18 p. 100 (mais la malade fut un peu agitée).

A la suite de ces examens, l'enfant regagna les environs de Montluçon. Nous la vîmes à nouveau au début du mois de novembre.

Son état paraissait aggravé : sur un fond de pâleur du visage, existait une cyanose des pommettes et des lèvres. Les yeux étaient tirés. La fillette paraissait triste, somnolente.

Nous comptions pratiquer chez elle de nouvelles épreuves d'examen, à commencer par l'étude de la glycémie à jeun et provoquée. A cet effet, on lui fit ingérer 50 gr. de glucose, mais après la 2^e prise de sang, l'enfant semble prise d'un malaise intense, devient très pâle et s'évanouit. Son état est inquiétant : yeux excavés, cyanose du visage et des extrémités, pouls à 140. Néanmoins, après administration de tonicardiaques et d'adrénaline, la petite malade reprend connaissance, mais pour retomber bientôt dans un véritable coma avec respiration très ample.

N'ayant pas le résultat de la glycémie, nous hésitons entre l'hypothèse de coma urémique et celle de coma diabétique. L'administration de sérum bicarbonaté et d'insuline (à petites doses d'ailleurs) n'empêche pas l'évolution fatale de se produire très vite (une demi-heure environ après le début des accidents).

Le résultat de l'épreuve de la glycémie fut le suivant : à jeun : 1 gr. 59 par litre, une demi-heure après ingestion de 50 gr. de glucose : 3 gr. 85 par litre.

Nous n'avons pu recueillir assez de sang pour doser l'urée sanguine.

Les auteurs concluent :

« En résumé, chez une fillette paraissant bien portante depuis sa naissance, survient à l'âge de 4 ans un rachitisme sévère, à

« marche progressive, qui détermine de graves déformations
« du squelette. Le traitement habituel du rachitisme ne peut
« enrayer l'évolution de la maladie.

« Lorsque nous examinons l'enfant, à l'âge de 11 ans, nous
« constatons les faits suivants :

« 1^o Des signes de rachitisme comparables à ceux observés
« couramment chez le nourrisson (chapelet costal, nouures
« épiphysaires) associés à de graves déformations osseuses, à
« des fractures multiples. Les radiographies nous montrent
« un aspect de décalcification intense du squelette ;

« 2^o Une adiposité marquée du thorax, de l'abdomen et
« de la racine des membres ;

« 3^o L'absence des signes de spasmophilie, l'absence de
« troubles intellectuels ;

« 4^o Des troubles évidents de la fonction rénale : albu-
« minurie, cylindrurie, élévation de la constante d'Ambard ;

« 5^o La présence dans les urines de 6 gr. de sucre dans les
« 24 heures, d'acétone et d'acide diacétique (corps acéto-
« niques totaux = 2 gr. 373) ;

« 6^o L'examen du sang révèle une glycémie normale à jeun,
« mais une hyperglycémie provoquée, une augmentation des
« lipides, une forte hypocalcémie. Le taux du phosphore
« minéral est sensiblement normal.

« Notre observation présente de nombreux caractères com-
« muns avec les cas de rachitisme rénal étudiés par M. APERT.

« Certes, l'azotémie était peu élevée lors de notre premier
« examen, mais il existait des troubles certains de la fonction
« rénale se traduisant par l'albuminurie, la cylindrurie gra-
« nuleuse, l'élévation de la constante et la grande diminu-
« tion de l'urée urinaire.

« M. APERT, dans une de ses observations, a constaté une
« adiposité excessive, prédominant au tronc. Celle-ci, jointe à
« d'autres signes (polydipsie, polyurie, troubles oculaires) lui
« avait même fait penser à un diabète hypophyso-tubérien.

« Si l'on se place donc au point de vue clinique, notre obser-

« vation peut rentrer dans le cadre du rachitisme tardif dit
« rénal. Il en possède aussi certaines caractéristiques humo-
« rales notamment l'hypocalcémie et l'acidose.

« Nous ne pouvons pas, néanmoins, poser un diagnostic
« formel : les troubles rénaux ont été constatés trop tardive-
« ment pour qu'on puisse leur assigner un rôle primordial dans
« l'évolution des troubles osseux. L'absence d'autopsie et
« d'examens répétés de la fonction rénale nous empêche,
« d'autre part, d'évaluer l'intensité des lésions de néphrite.

« Enfin, nous voudrions insister sur la présence, dans notre
« cas, d'un diabète associé. Il semble bien qu'on puisse parler
« ici d'un diabète rénal, malgré le résultat positif de l'épreuve
« de l'hyperglycémie provoquée et malgré l'existence d'aci-
« dose du type diabétique. En effet, le professeur RATHERY
« a décrit avec RUDOLF une variété de diabète rénal avec aci-
« dose, qui traduirait un trouble du métabolisme des hydro-
« carbones différent de celui du diabète ordinaire. La trans-
« formation possible d'un diabète rénal en diabète sucré, avec
« hyperglycémie, est également un fait assez fréquent.

« Nous pouvons donc interpréter la glycosurie de notre ma-
« lade de trois façons :

« I. — Soit une petite glycosurie accompagnatrice de lé-
« sions rénales graves, comme le fait a été déjà signalé.

« II. — Soit comme un véritable diabète rénal, la filtration
« du glucose avec un seuil normal, pouvant ici être interprétée
« suivant les idées pathogéniques de CAMMIDGE. (La chute du
« calcium sanguin déterminant pour cet auteur une perméa-
« bilité rénale exagérée pour le glucose).

« III. — Soit comme un trouble du métabolisme des sucres,
« sorte de paradiabète sans hyperglycémie mais accompagnée
« de troubles acidotiques et d'une épreuve d'hyperglycémie
« provoquée positive (diabète rénal avec acidose de RATHERY).
« C'est cette dernière interprétation qui nous paraît la plus
« satisfaisante.

« Cette observation nous paraît donc remarquable par l'as-

« sociation de plusieurs troubles du métabolisme : troubles du
« métabolisme azoté déterminé par la néphrite chronique,
« troubles du métabolisme calcique et minéral avec production
« de lésions rachitiques des os, troubles du métabolisme des
« graisses avec adiposité excessive du tronc et de la racine des
« membres et lipémie élevée, enfin troubles du métabolisme
« des hydrates de carbone, avec glycosurie sans hyperglycémie
« et acidose. La néphrite chronique tient-elle sous sa dépen-
« dance toutes ces manifestations ? Existe-t-il, au contraire,
« une lésion dominante dont nous ignorons et la nature et la
« localisation, la néphrite n'étant qu'un élément secondaire,
« comme le rachitisme et les autres troubles métaboliques ?
« De nouvelles recherches seront indispensables pour résoudre
« ce problème étiologique dont la solution sera peut-être ca-
« pable de fournir une thérapeutique efficace. »

En 1935 enfin, B. SHARP a décrit un cas où, à un nanisme rénal s'associait une glycosurie permanente avec glycémie normale à jeun mais courbe d'hyperglycémie provoquée de même type que celle que l'on observe dans le diabète sucré.

Enfin, bien que l'absence de tout signe clinique glandulaire soit la règle, que le métabolisme basal soit normal, que toute thérapeutique hormonale soit vouée à un échec complet, on a signalé au cours de quelques observations des manifestations glandulaires, en particulier à type parathyroïdien.

SMYTH et GOLDMAN ont attiré l'attention sur l'existence de calcifications métastatiques importantes en particulier au niveau des poumons et des méninges ; ils acceptent l'hypothèse d'une hyperparathyroïdie secondaire observée d'ailleurs dans d'autres lésions osseuses avec calcifications métastatiques par ERDHEIM dans le rachitisme expérimental et dans quelques cas de rachitisme infantile, BAUER dans l'ostéomalacie, BULGER dans la myélomatose hématogène et dans la carcinomatose osseuse.

SHELLING et REMSEN ont décrit un rachitisme rénal avec augmentation du taux de l'hormone parathyroïdienne dans le sang, augmentation considérable des glandes parathy-

roïdes, qu'ils interprètent aussi comme une lésion parathyroïdienne secondaire pouvant d'ailleurs contribuer par elle-même à entraver le développement.

Des calcifications des viscères ou des vaisseaux ont aussi été signalées, sans qu'il soit fait mention des parathyroïdes, par KARELITZ et KOLOMOZIEFF, CAPON, SMYTH. LIGHTWOOD rapproche ces formes des cas de « *calcinosis infantum*, » syndrome de blocage tubulaire par des dépôts de calcium, avec défaut de croissance qu'il a décrits au congrès de pédiatrie de Londres en 1933.

L'existence de formes cliniques selon la nature des lésions n'est pas admise pour HAMPERL et WALLIS, qui pensent qu'il s'agit d'une lésion rénale bien particulière, toujours responsable du syndrome, et jamais observée en dehors de lui. Cependant, il semble bien établi que le nanisme et le rachitisme rénaux peuvent être observés au cours des néphrites chroniques associées à différents syndromes : lithiase urinaire, infection urinaire, dilatation congénitale du tractus urinaire, et même syndrome de néphrose lipéidique comme en témoigne l'observation de HERTZ, et celle récemment rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux, et celle que MM. LESNE et Cl. LAUNAY ont bien voulu nous communiquer et que nous avons rapportée intégralement. (Obs. n° 8).

DIAGNOSTIC

LE DIAGNOSTIC POSITIF du nanisme ou du rachitisme rénal se pose dans des conditions bien différentes.

Dans certaines formes arrivées déjà à un stade tardif de l'évolution, le retard extrême du développement, les déformations osseuses, la soif vive et la polyurie rendent le diagnostic aisé.

Ce n'est qu'en présence de manifestations relativement isolées que la nature des troubles risque d'être méconnue c'est en répétant les examens d'urine, en pratiquant les épreuves du fonctionnement rénal chez un enfant qui reste malingre et peu développé, qui présente une soif anormale ou une énurésie persistante, ou encore des manifestations rachitiques de la petite enfance non influencées par les thérapeutiques habituelles et plus encore des manifestations de rachitisme tardif que l'on arrivera au diagnostic.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL. — Les problèmes diagnostiques seront différents selon la prédominance de tel ou tel symptôme.

Le diagnostic du nanisme. — Lorsqu'on examine systématiquement des enfants dont la petite taille et l'aspect chétif alarment la famille, on ne trouve souvent aucune lésion organique, et l'on doit se contenter d'un diagnostic de chétivisme à caractère d'ailleurs souvent familial.

L'infantilisme du type LORAIN, qui est plus un nanisme qu'un infantilisme reste aussi bien souvent inexpliqué et semble constituer un syndrome essentiel.

Dans un certain nombre de cas de nanisme, un syndrome glandulaire plus ou moins évident pourra être incriminé.

Le nain myxœdémateux a un aspect assez caractéristique, une déficience intellectuelle assez profonde pour être facilement reconnu ; le nanisme myxœdémateux peut s'accompagner de lésions osseuse, de scoliose (CHIPAULT) de modifications radiologiques des noyaux épiphysaires.

Le nanisme hypophysaire, lorsqu'il ne s'accompagne pas de signes de tumeur de l'hypophyse est d'un diagnostic bien délicat.

COMBY en 1913 a relaté une observation de retard du développement avec infantilisme qui semble bien associée à un diabète insipide, bien que l'on ait peu de précisions biologiques.

Certains troubles métaboliques peuvent aussi retentir sur le développement : FANCONI, ANKERHOLD et HELLNER (cités par de TONI) ont vu un diabète rénal accompagné d'un défaut d'accroissement de la taille.

Toutes les lésions organiques graves frappant un organisme jeune ont une répercussion sur son développement et peuvent entraîner un nanisme plus ou moins accentué.

Le nanisme mitral en est l'exemple le plus anciennement connu.

HUTINEL et NOBÉCOURT ont insisté sur la petitesse, la fragilité, le retard de la puberté chez les enfants atteints de cirrhose cardio-tuberculeuse, ou de cirrhose biliaire.

Les suppurations prolongées peuvent retentir de la même façon sur le développement, nous avons observé une petite fille atteinte de pyélonéphrite traînante, chez qui des examens répétés des fonctions rénales n'ont révélé aucun trouble, et dont le poids est demeuré exactement stationnaire pendant un an. FOUBERT a décrit également un cas de lithiase infectée avec retentissement sur la taille et le poids sans insuffisance rénale.

Les manifestations osseuses du rachitisme rénal, lorsqu'elles surviennent dans les premières années, époque ha-

bituelle du rachitisme commun, peuvent fort bien ne pas être rattachées à leur vraie cause ; cependant, le retard du développement, la persistance des lésions osseuses, et surtout l'inefficacité des traitements habituels devront éveiller l'attention.

Cependant, il fait savoir que le rachitisme commun peut dans certains cas, et en dehors de toute réduction mécanique de la taille par courbure osseuse entraver considérablement la croissance sans que les examens les plus minutieux révèlent aucune lésion rénale. (DICKINSON, ENGEL, HAMPERL et WALLIS, BORDET). Nous avons pu observer, dans le service de notre maître le professeur DEBRÉ, un cas, déjà publié et que nous reproduisons ici, où à un syndrome de rachitisme tardif s'ajoutait un nanisme avec infantilisme sans que l'examen minutieux des fonctions rénales révélât une déficience fonctionnelle certaine.

OBSERVATION II. — Anne-Marie G..., 14 ans, est adressée au professeur Robert DEBRÉ, le 6 janvier 1933 par le docteur Crosdecam, pour troubles de la croissance et de la marche.

Antécédents héréditaires :

Père mort à 65 ans d'une affection pulmonaire ayant duré 2 mois, auparavant ne toussait et ne crachait pas.

Mère atteinte depuis 8 ans de rhumatisme chronique déformant, atteignant mains et jambes et entraînant une impotence fonctionnelle presque absolue. Pas d'autres enfants. Pas de fausse-couche.

Antécédents personnels :

Née à terme ; a commencé à marcher à un an et en dehors de quelques épisodes infectieux (à 3 ans entérite et diphtérie, à 5 ans rougeole) l'enfant se développe normalement, physiquement et intellectuellement, bien que ses jeux, son habitus aient toujours paru semblables à ceux d'enfants plus jeunes qu'elle. Néanmoins dans l'ensemble l'enfant est bien portante jusque vers l'âge de 10 ans, elle marche et court, ses membres sont d'aspect normal, sa taille paraît également normale.

Notons enfin qu'elle n'a jamais présenté de crises rhumatismales.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Début. — Le début de l'affection est extrêmement difficile à saisir. C'est très progressivement que, vers l'âge de 10 ans (1930), l'enfant commence à éprouver une certaine gêne à marcher et que l'on constate un léger gonflement des genoux. Cependant l'enfant continue à pouvoir marcher et courir. Vers cette époque se situe un épisode infectieux, avec angine, fièvre, épistaxis insolite, d'une grande abondance, entraînant une anémie sévère, paraît-il ; l'enfant restera au lit 3 semaines. Cet épisode ne s'est jamais renouvelé et a guéri en apparence complètement, mais le gonflement et les déformations ont continué à augmenter et à s'aggraver, surtout aux genoux. En outre, on notait que depuis l'apparition de ces troubles, l'enfant s'était totalement arrêtée de croître.

C'est 3 ans environ après le début de ces manifestations qu'elle est amenée pour la première fois à notre consultation.

I. *Le 6 janvier 1933.* — L'examen met en évidence un nanisme indiscutable, un certain degré d'infantilisme et de grosses lésions rachitiques ; celles-ci prédominent surtout au niveau des genoux et au niveau des poignets.

Genoux. — Dès l'inspection, le genou apparaît augmenté de volume, mais avec conservation cependant des saillies et des méplats, saillie normale de la rotule. Ce genou est du reste déformé, il existe un degré important de genu valgum bilatéral. Cette déformation entraîne une gêne notable de la marche, l'enfant ne peut plus monter ni descendre un escalier.

La palpation apprécie les éléments constituant ce gonflement et cette déformation. Les épiphyses tibiales, et surtout fémorales, sont très nettement augmentées de volume, indolentes. Les mouvements de l'articulation sont intacts.

Cou-de-pied. — On constate un volumineux bourrelet au niveau des malléoles tibio-péronières.

Poignet. — Au niveau du poignet on retrouve un gonflement identique et l'opposition est frappante entre la main d'une finesse normale et l'augmentation importante du volume des épiphyses, inférieures cubitales et radiales, qui font saillies sous les téguments véritable bourrelet ou nouure rachitique.

Les coudes, la colonne vertébrale, le bassin, sont indemnes.

Thorax. — Il n'y a pas de déformation du thorax, sauf un peu d'étalement des côtes. Notons enfin que les diaphyses des os longs sont normales, non incurvées.

Une première série de radiographies du squelette est faite à cette date (janvier 1933). Elles montrent des lésions rachitiques diffuses, mais surtout importantes au niveau des régions dia-épiphysaires inférieures, du radius, du cubitus, du fémur. Les articulations, en elles-mêmes, sont indemnes. Mais la région dia-épiphysaire est très élargie dans son ensemble, et cette zone, répondant au cartilage de conjugaison, prend un aspect en cupule (très net à l'extrémité inférieure cubitale), déchiqueté. Les épiphyses voisines du genou et du poignet sont très élargies également. Enfin, la radiographie montre une décalcification globale des diaphyses.

L'examen clinique et radiologique permet donc de constater essentiellement *des lésions rachitiques évolutives et considérables*, fait exceptionnel à cet âge.

Ce rachitisme tardif s'accompagne d'un arrêt complet de la croissance et d'un certain degré d'infantilisme. On était ainsi conduit à rechercher la participation possible du rein. Or, l'examen des urines, l'examen du sang, les méthodes d'exploration des fonctions rénales, n'ont pas révélé de troubles notables.

1^o *Examen des urines* (12 janvier 1933).

Des traces d'albumine (moins de 0,10 par litre) absence de cylindres. Accessoirement : une hypoacidité justifiée par une alimentation faiblement azotée, une forte urobilinurie, phénolurie, scatolurie.

2^o *Examen de sang* (12 janvier 1933, docteur GOIFFON).

Urée	0,21 p. 1.000
Calcium	0,085 p. 1.000 (normal = 0,092 à 0,098)
Phosphore	0,036 p. 1.000 (normal = 0,035)
Lipides totaux ..	3 gr. 10 p. 1.000 (normal = 4 à 5,6)

3^o *Epreuve de la phénolsulfonephtaléine* (12 janvier 1933), 36,1 p. 100 (normal = 55 à 60 p. 100).

Ainsi, les quelques petites modifications urinaires et rénales, traces d'albumine, phénosulfonephtaléine à 36 p. 100, ne paraissent pas suffisantes pour permettre le diagnostic de néphrite chronique.

Evolution. — L'enfant subit, au mois de février 1933 et au mois de mars, deux cures de rayons ultra-violets. Elle prend ensuite des

préparations de vitamine D. Elle est revue en avril 1933. On note alors une amélioration manifeste de l'état général, l'enfant a grandi de 2 centimètres, son poids s'est élevé (2 kg. 500), la marche devient plus aisée. Cependant les déformations persistent (les poignets seraient néanmoins un peu moins gros).

En mai 1933. — Une deuxième série de radiographies confirme l'amélioration.

On refait à cette date (13 mai 1933) (docteur GOIFFON).

1° *Un nouvel examen de sang :*

Urée	0,19	p. 1.000
Calcium	0,075	—
Phosphore	0,036	—

2° *Une nouvelle épreuve de la phénolsulfonephtaléine :* 48,5 p. 100.

L'enfant continue son traitement antirachitique. Ce traitement agit, du reste, avec autant de netteté que s'il s'agissait du rachitisme du jeune enfant. Elle est revue au mois de novembre 1933, puis au mois de janvier 1934.

Janvier 1934. — L'enfant est âgée de 14 ans, elle est considérablement améliorée, colorée, grandie (8 centimètres en 1 an), sans trouble fonctionnel important. Néanmoins, le retard de développement est encore bien manifeste, le développement mammaire est à peine ébauché, il n'y a aucune menstruation.

Une troisième série de radiographies est pratiquée au mois de janvier. Elles montrent une grosse amélioration. Les régions cartilagineuses dia-épiphysaires deviennent plus nettes, elles se limitent et tendent à devenir horizontales. Elle est hospitalisée 2 jours (30-31 janvier 1934) pour l'étude de l'élimination de l'eau. Cette élimination est normale :

A 7. 1/2 avant la boisson :

Ur. = 50 cmc. — D. = 1,040

De 7 h. 1/2 à 9 h. l'enfant absorbe 1 litre 1/2 de thé léger. Éliminations :

9 h.	Ur. = 300 cmc. — D. = 1001	
9 h. 1/2	Ur. = 360 cmc. — D. = 1001	
10 h.	Ur. = 300 cmc. — D. = 1001	TA = 11-6
10 h. 1/2	Ur. = 95 cmc. — D. = 1004	
11 h.	Ur. = 40 cmc. — D. = 1015	

11 h. 1/2	Ur. = 26 cmc. — D. = 1016	
12 h.	Ur. = 15 cmc. — D. = 1020	TA = 10-4
14 h.	Ur. = 75 cmc. — D. = 1025	
16 h.	Ur. = 50 cmc. — D. = 1026	
19 h.	Ur. = 50 cmc. — D. = 1020	
21 h.	Ur. = 25 cmc. — D. = 1030	
3 h.	Ur. = 55 cmc. — D. = 1031	

Le 31 mai 1934, elle entre en salle (salle Josias n° 14) pour un examen complet. On pratique :

1° *Des examens de sang* (docteur NACHMANSOHN) :

1. Calcium	121	mgr. p. 1.000
2. Acide urique	35	mgr.
3. Urée	0,50	
4. Phosphore	39	mgr.
5. Réserve alcaline	54	volumes

2° *Une épreuve de l'élimination de l'eau* après absorption de 1 litre 1/2 de tilleul à jeun :

Éliminations :

Heures	Quantité	Densité
8 h. 30	210 cmc.	1005
9 h.	420 —	1001
9 h. 30	450 —	1001
10 h.	125 —	1005
10 h. 30	70 —	1011
11 h.	30 —	1007
12 h. 20	30 —	1012
18 h. 40	60 —	1022
7 h.	480 —	1025

3° *Un examen d'urines* : pas de pus, pas de cylindres, quelques cellules pavimenteuses et quelques leucocytes dans le culot de centrifugation.

4° *Elimination de la phénolsulfonephtaléine* (intra-veineuse, 1 h. 10), 64 p. 100.

5° *Une constante d'Ambard* : 0,11.

6° *Une numération globulaire* :

Hématies	4.445.000
Hémoglobine	80 %
V. Gl.	0,9
Leucocytes	6.200

P. N.	53
G. M.	5
M. M.	40
L.	2

7° *L'examen des yeux* (docteur RENARD) (2 juin 1934) est tout à fait normal.

8° *Une quatrième série de radiographies* confirme l'amélioration précédemment constatée.

Enfin, en *janvier* 1935, l'amélioration est manifeste ; l'enfant a grandi depuis deux ans, de 10 centimètres, grossi de 7 kg. et la puberté s'amorce nettement.

Examinée à nouveau en juillet 1935 l'enfant présente une amélioration considérable : elle a grandi de 5 centimètres, elle est normalement réglée depuis plusieurs mois ; ses seins se sont développés.

Mais surtout il n'est pas apparu de troubles de la fonction rénale. Les urines ne dépassent pas 1 litre à 1 litre 250, elles ne contiennent pas d'albumine, pas de glucose. L'épreuve de dilution et de concentration de l'eau n'est pas troublée.

L'urée sanguine est à 0,48 les albumines totales du sang à 76 gr. la cholestérine à 1 gr. 4.

Le Calcium à 105 milligrammes.

Le Phosphore à 55 milligrammes.

Cependant l'élimination de la phenolsulfonephtaleïne ne dépasse pas 25 % dans les deux premières heures.

Les troubles si légers des fonctions rénales qui avaient été observés lors de la publication de cette observation avaient soulevé différents problèmes pathogéniques.

Si, en effet les signes de néphrite s'étaient accentués, il aurait fallu admettre la précession du nanisme et du rachitisme sur les signes de déficience rénale.

L'absence de confirmation de la lésion rénale, l'apparition de la puberté, l'accroissement de la taille, la guérison des lésions osseuses plaident actuellement contre le diagnostic de rachitisme rénal.

Faut-il considérer ce type de rachitisme comme un rachitisme tardif pur, entraînant l'apparition d'un nanisme et d'un infantilisme à la vérité assez inhabituels au cours du

rachitisme commun ? Seule l'évolution ultérieure permettra de trancher ce diagnostic d'une façon définitive.

Le rachitisme cœliaque, rachitisme authentique, réalisant l'aspect radiologique du type atrophique de PARSONS, et qui s'accompagne d'un nanisme important, sera différencié du rachitisme rénal par les caractères si particuliers des selles, les troubles constants de la digestion des graisses.

D'autres affections osseuses peuvent simuler plus ou moins grossièrement le rachitisme rénal.

GRENET, LEVESQUE et I. GEORGES ont décrit un syndrome où au nanisme avec obésité, s'ajoutant des dystrophies osseuses multiples dont l'aspect peut évoquer celui-ci du rachitisme rénal. Nous avons pu observer, grâce à l'obligeance du Dr DUCROQUET, et du Dr BROCA, une petite fille qui nous semble atteinte de ce syndrome, et dont nous relaterons d'ailleurs l'observation d'une façon complète.

HUTINEL et HARVIER ont décrit un syndrome de nanisme et retard du développement avec rachitisme tardif, amyotrophie et impotence musculaire, obésité, à caractère familial, et qui, dans un cas, s'accompagnait d'une néphrite chronique. Ce n'est que l'étude des fonctions rénales qui permettra de distinguer ces cas.

La maladie de MORQUIO peut réaliser grossièrement l'aspect d'un rachitisme rénal, par ses lésions osseuses, ou prédominant la cypho-scoliose et le genu valgum ; mais la réduction staturale est liée aux déformations osseuses, et ne porte que sur le tronc ; il existe bien une calcémie basse, mais on ne trouve aucun signe de néphrite chronique.

La maladie de LOBSTEIN, par ses courbures osseuses et ses fractures multiples peut faire envisager un diagnostic de rachitisme rénal, mais la fragilité osseuse si particulière, la coloration bleue des sclérotiques font faire le diagnostic.

La maladie de GAUCHER peut entraîner un nanisme extrême avec infantilisme, et des déformations osseuses importantes, qui se traduisent radiologiquement par un mélange de zones de décalcification et de zones de sclérose.

L'hépatomégalie, la splénomégalie, et surtout la constatation à la biopsie de cellules de GAUCHER, imposent le diagnostic.

SHELLING et REMSEN ont insisté sur les difficultés parfois insolubles que peut présenter le diagnostic entre un rachitisme rénal avec hyperparathyroïdisme secondaire, et un hyperparathyroïdisme primaire avec retentissement rénal.

TRAITEMENT

Le traitement d'une telle affection semble à l'heure actuelle des plus illusoires.

Il faut avant tout s'abstenir de toute intervention et de toute exploration fatigante et éviter à ces enfants toute espèce d'effort et de fatigue, physique ou intellectuelle.

Les thérapeutiques hormonales n'ont jamais donné aucun résultat.

Les agents anti-rachitiques habituels ne peuvent être employés que très prudemment, et jamais lorsque le taux du phosphore est élevé. Dans la majorité des cas, leur action sur les lésions osseuses est nulle.

L'étude répétée des troubles du métabolisme azoté, de l'acidose, des troubles du métabolisme chloruré, permettent d'adapter le régime et la thérapeutique — agents alcalinisants, régime déchloruré ou chloruré — à l'état humoral, et peuvent prolonger d'une façon appréciable l'existence de ces sujets, comme en témoigne l'observation de SCHOENTHAL et BURPEE.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions du rein sont remarquablement semblables dans les différents cas :

Du point de vue macroscopique. — la réduction extrême du volume des reins a frappé tous les observateurs. On a pu noter les chiffres de 7 et 13 grammes chez un enfant de 15 ans (BARBER) ; la plupart du temps on constate un poids variant entre 25 et 40 grammes, ce qui, même pour des enfants très jeunes est un chiffre extrêmement faible, puisque le poids du rein est normalement de 20 grammes chez un nouveau-né et atteint 150 grammes chez l'adulte.

On a réuni moins de chiffres précis sur la taille du rein. Cependant, dans une observation de COOKSON en particulier, la hauteur du rein ne dépassait pas 4 centimètres chez un sujet de 16 ans.

Dans aucun cas nous n'avons relevé l'existence d'un rein de volume et de poids normaux.

Les lésions rénales ne sont d'ailleurs pas toujours rigoureusement symétriques, et si les deux reins pèsent en général à peu près le même poids, on a pu cependant, observer des différences notables (EVANS : rein gauche 142 grammes, rein droit 28 grammes). Mais ces faits sont l'exception, et dans la règle les deux reins sont profondément atteints.

Ces reins atrophiques sont en général fermes, d'une densité un peu augmentée.

Leur aspect est très caractéristique : d'une couleur pâle, rosée, parfois tachés de zones blanchâtres ou jaunâtres, leur

surface a entièrement perdu l'aspect d'un rein normal. Grossièrement irrégulière, chagrinée, elle est hérissée de petites saillies grenues, de 1 à 2 millimètres de diamètre, séparées par des dépressions profondes, d'aspect cicatriciel. La photographie des reins de notre malade (Obs. n° 5) est absolument caractéristique. Plus rarement on note l'existence de nodules plus étendus, mesurant 3 centimètres sur 7 millimètres dans un cas de ELLIS et EVANS, et séparés du reste de la substance rénale par une bande déprimée plus ou moins large.

Parfois aussi existent à la surface de petits kystes, on a également noté l'existence de lacis et d'arborisations vasculaires.

Parfois le bouleversement de l'architecture rénale est tel que les reins sont difficilement reconnaissables, comme dans un cas de LATHROP.

La capsule adhère souvent à une surface aussi irrégulière et on ne peut quelquefois l'enlever qu'en arrachant de petits lambeaux de la corticalité du rein. La décapsulation rend plus frappant encore l'aspect granuleux de la corticalité.

Lorsque le volume du rein est très réduit, il existe quelquefois une augmentation de la graisse péri-rénale.

La coupe rend plus évidente la réduction totale du parenchyme rénal. La dilatation des calices, sur laquelle nous reviendrons, réduit souvent la substance rénale, surtout au niveau des pôles, à une épaisseur de 1 centimètre ou même de quelques millimètres. Cette réduction porte toujours d'une façon prépondérante sur le cortex, qui disparaît presque en certains points.

D'ailleurs la ligne de démarcation entre la zone corticale et la zone médullaire a perdu toute régularité, elle est parfois reconnaissable, quoique très déformée ; très souvent il est impossible de distinguer cortex et médullaire. La médullaire, bien que moins atteinte que le cortex, est réduite quelquefois à une ou deux pyramides reconnaissables.

La coupe montre dans quelques cas la présence de kystes

en général petits, mais qui peuvent parfois prendre un grand développement.

SHELDON, chez un sujet mort à 12 ans d'un rachitisme rénal typique, et chez qui l'on avait observé à l'âge de 4 ans l'existence transitoire d'une masse dure et irrégulière dans chaque région lombaire a constaté à l'autopsie que les reins étaient atteints « d'une maladie polykystique typique ». Il ne donne aucune autre précision, il est à noter que la vessie et les uretères étaient très dilatés dans ce cas.

APERT et BAILLET ont constaté à la coupe d'un rein qui ne présentait aucune formation kystique à sa surface l'existence de nombreux kystes dont quelques-uns atteignaient le volume d'un noyau de cerise, et dont « la disposition ne rappelait en rien le rein polykystique, mais les kystes urinaires multiples de la néphrite interstitielle ».

Nous reviendrons au cours de l'étude microscopique de ces reins sur les discussions pathogéniques qu'a soulevées la présence de ces kystes.

Dans quelques observations on a pu constater des abcès multiples des reins (ELLIS et EVANS 2 cas, SHELLING et REMSEN). Dans un de leurs deux cas ELLIS et EVANS ont trouvé également des abcès de l'atmosphère péri-rénale.

Les calculs rénaux sont rares, ils ont cependant été signalés par DAVIS COOLEY en particulier.

Nous avons déjà signalé les arborisations vasculaires, les réseaux veineux à mailles serrées que certains auteurs ont observés à la surface du rein (APERT et BAILLET, APERT, BREHIER et FERROIR, FOUBERT).

Les artères sont en général macroscopiquement normales. SOUQUES et CASTAIGNE ont seuls signalé l'existence de cette aplasie artérielle dont LANGEREAU, puis BESANÇON et POILLOT faisaient la cause de certaines néphrites azotémiques progressives des jeunes sujets, très comparables, du point de vue clinique à celles du nanisme rénal.

Dans un certain nombre de cas, des plaques de calcifica-

tion avaient envahi les artères rénales et leurs branches. (EVANS, LIGHTWOOD, SHELLING et REMSEN).

Dans d'autres cas, les artérioles étaient seulement un peu épaissies, formant, sur les coupes un anneau rigide et légèrement en saillie.

La plupart des auteurs donnent une description précise des lésions rénales macroscopiques, mais peu d'entre eux se sont attachés à l'étude des lésions de l'arbre urinaire, ce qui rend absolument impossible une appréciation numérique des modifications que certains ont constatées.

Ce sont surtout ELLIS et EVANS qui ont attiré l'attention sur les dilatations de l'arbre urinaire qu'ils ont rencontrées avec une singulière fréquence.

En effet, sur les 20 sujets dont ils ont rapporté l'histoire, ils ont pratiqué 14 autopsies, et dans 13 cas ont observé ces dilatations.

Dans 3 autres cas, elles avaient été mises en évidence par l'uretero-pyélographie, ce qui donne un total de 17 cas avec dilatation des conduits urinaires sur 20 observations de nanisme ou de rachitisme rénal.

11 de ces sujets présentaient une dilatation étendue à tout l'arbre urinaire : hydronéphrose plus ou moins volumineuse, dilatation des deux uretères, dilatation et hypertrophie de la vessie. Chez deux d'entre eux la dilatation de la vessie était isolée. Dans un cas, outre la distension de tout l'arbre urinaire, l'uretère et le bassinet gauche étaient doubles. Dans un cas enfin, les orifices vésicaux des uretères dilatés étaient en position anormale.

Ces lésions s'accompagnaient des modifications rénales typiques du nanisme rénal, impossibles à différencier des formes habituelles. Elles ont d'ailleurs été signalées par d'autres auteurs :

SHELLING et REMSEN ont vu une dilatation considérable des calices, avec épaississement des parois, comparable aux lésions d'une hydronéphrose ancienne, une augmentation considérable des deux uretères, dont la circonférence attei-

gnait 3 cm. 5 et dont les parois, très irrégulières et épaissies donnaient naissance, dans la lumière de l'uretère à de nombreuses formations valvulaires ; la vessie un peu épaissie présentait des replis muqueux de sa paroi postérieure.

LANGMEAD et ORR, PARMELEE, SHELDON, signalent aussi l'existence d'une dilatation et d'une hypertrophie de la vessie, associées à une dilatation des deux uretères ; ils ne mentionnent pas de dilatation des calices.

FAXEN a observé dans un cas deux uretères dilatés et tortueux avec une hydronéphrose bilatérale.

SMITH et GOLDMAN signalent une dilatation isolée des bassinets et des calices.

Chez notre malade G. Pet. les uretères présentaient une dilatation peu accentuée mais certaine.

L'urèthre n'a été examiné que dans un bien petit nombre de cas. ELLIS a pu mettre en évidence une formation valvulaire de l'urèthre postérieur. NAISH a signalé l'existence d'un hypospadias, PORTER celle d'une malformation congénitale de l'urèthre, dont il ne précise pas la nature. Parfois il existait un phimosis serré, et SCOTT EASTON a obtenu une amélioration des signes rénaux après circonsicion d'un phimosis. SEND RAIL et BEZY ont observé un rachitisme rénal chez un sujet atteint d'extrophie vésicale.

D'autres malformations urinaires ont été signalées ; le malade de NETTLESHIP n'avait qu'un rein, celui de CAMERON avait un rein en fer à cheval.

D'autre part les dilatations de l'arbre urinaire ont été observées avec une assez grande fréquence chez l'enfant, en dehors du nanisme rénal.

Lorsqu'elles sont importantes, elles entraînent au niveau du rein des lésions à prédominance interstitielle tout à fait comparables à celles du nanisme rénal, mais qui ne retentissent pas toujours sur la croissance et le développement osseux.

Lésions histologiques de l'appareil urinaire

Les lésions rénales, remarquablement constantes, sont celles d'une néphrite chronique interstitielle. Le tissu conjonctif extrêmement abondant, se réunit souvent en couches concentriques autour des glomérules et des canalicules urinaires qu'il enserre et dont il réduit le calibre.

Il renferme des amas de lymphocytes, parfois de véritables petits foyers de nécrose aiguë.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre l'importance prépondérante des lésions interstitielles.

Les lésions glomérulaires sont constantes. Certains ont remarqué le petit nombre des glomérules noyés dans le tissu conjonctif ; en général très peu de glomérules sont demeurés intacts. Ils sont petits, enserrés par des couches concentriques de tissu conjonctif, transformés souvent en un petit disque scléreux, sans aucune trace d'arborisations vasculaires. L'endothélium de la capsule de BOWMAN n'est pas altéré dans la règle, cependant, il existe parfois une légère prolifération à son niveau (EVANS, LIGHTWOOD). Celle-ci était très accentuée dans un de nos cas. Fréquentes sont les adhérences partielles ou totales du bouquet vasculaire à la capsule. On a signalé l'existence de quelques glomérules d'une taille supérieure à la normale. LIGHTWOOD a observé dans un cas des dépôts de calcium au niveau des glomérules.

Les tubes présentent des altérations importantes.

Leur calibre est irrégulier ; rétrécis à l'extrême ou obliérés en certains points par la sclérose qui les entoure, ils se dilatent en d'autres points, et forment de véritables kystes. Ces kystes interprétés par certains comme des formations analogues à celles du rein polykystique congénital (SHELDON) sont considérés par beaucoup comme des kystes de rétention, et pour HAMPERL et WALLIS en particulier, il ne s'agit jamais d'un rein kystique congénital vrai.

La pathogénie si discutée du rein polykystique congénital

que certains attribuent précisément à des phénomènes de compression ou de rétention au niveau des tubes, rend une distinction absolue bien difficile à établir.

D'autres tubes, sans présenter de zones de rétrécissements, sont dilatés sur tout leur trajet.

La lumière des tubes est souvent obstruée par des cylindres hyalins ou granuleux, des débris cellulaires, parfois même par des formations calcaires (SANSINENEA et LOMBART, SMYTH et GOLDMAN, LIGHTWOOD, (Obs. n° 8).

L'épithélium tubulaire, a été décrit comme particulièrement bas et mal différencié ; ses modifications sont parfois telles qu'il est difficile de distinguer les différences portions des tubes. Les lésions cadavériques rendent assez illusoire l'interprétation des lésions histologiques de l'épithélium tubulaire.

Les lésions vasculaires sont assez variables : APERT, APERT-BREHIER et FERROIR, FOUBERT insistent sur l'absence de toute lésion artérielle.

Certains ont signalé une hypertrophie artérielle prédominant au niveau de la média.

EVANS a décrit un rachitisme rénal avec artério-sclérose des deux artères rénales, lésions importantes des artérioles, dont la lumière était plus ou moins complètement oblitérée par de multiples cellules endothéliales avec dégénérescence graisseuse. La média était intacte ou seulement un peu hypertrophiée.

Dans notre observation G. Pe. les lésions des artérioles étaient très intenses, avec épaissement de la périartère et de la mésartère, et parfois prolifération de la paroi de l'endartère.

Pour HAMPERL et WALLIS ces lésions vasculaires sont loin d'être constantes, elles n'atteignent jamais les vaisseaux afférents, et doivent être interprétées comme des troubles secondaires.

Enfin il faut signaler la présence possible de petits amas lipoïdes. Ils ont été signalés par LATHROP, ELLIS et EVANS

4 cas. Dans notre obs. n° 8, existait une infiltration lipoidique importante.

Les lésions histologiques des bassinets, des uretères et de la vessie consistent essentiellement en hypertrophie et infiltration lymphocytaire.

Les lésions rénales ont reçu, suivant les auteurs des interprétations différentes.

Pour HAMPERL et WALLIS il s'agit toujours d'une néphrite chronique interstitielle d'un type bien spécial en dehors de laquelle il ne saurait exister de syndrome de nanisme ou de rachitisme rénal.

Dans un nombre restreint de cas ils admettent cependant qu'à ce syndrome peuvent s'ajouter des lésions de pyélonéphrite favorisées peut-être par une dilatation concomitante, congénitale ou acquise des voies urinaires. Mais pour ces auteurs, la preuve qu'une pyélonéphrite pure puisse aboutir au rachitisme ou au nanisme rénal n'a pas été rapportée. Enfin, éliminant un certain nombre d'examen anatomopathologiques à leur avis insuffisants, ils soutiennent qu'en aucun cas on n'a pu démontrer l'existence d'une telle néphrite chronique interstitielle ne s'accompagnant pas de nanisme ou de nanisme avec rachitisme.

Ces opinions absolues ne sont pas unanimement adoptées, et si tous les auteurs sont d'accord pour admettre la part prépondérante des lésions scléreuses interstitielles, beaucoup ont décrit des lésions associées, glomérulaires, tubulaires ou vasculaires, dans des cas de nanisme ou de rachitisme rénal indiscutables. MITCHELL en particulier, a réuni un assez grand nombre de ces formes. Nous rapportons une observation où à la néphrite s'ajoute un syndrome de néphrose. (Obs. n° 8).

D'autre part on trouve dans la littérature de multiples observations de néphrite chronique infantile où les lésions sont exactement superposables à celles que décrivent HAMPERL et WALLIS et qui ne s'accompagnent d'aucune manifestation de nanisme vrai ou de rachitisme rénal. Les lésions histologiques à type de « néphrite chronique interstitielle »

ne peuvent, contrairement à l'opinion de HAMPERL et WALLIS, être considérées comme pathognomoniques.

Lésions cardio-vasculaires

Les lésions de l'appareil vasculaire consistent essentiellement en une hypertrophie qui frappe le plus souvent le ventricule gauche et reste d'ailleurs modérée. Un certain degré de dilatation accompagne assez rarement l'hypertrophie. Très souvent le volume du cœur reste normal.

Le système artériel est dans la règle indemne. Mais cependant dans un certain nombre de cas on a pu noter une hypertrophie artérielle plus ou moins généralisée, parfois même des infiltrations calcaires des tuniques artérielles (LIGHTWOOD, SHELLING et REMSEN, PLATT et HOWEN).

L'appareil respiratoire ne présente aucune modification sauf dans les cas rares où la plèvre et les poumons ont été infiltrés par un œdème terminal.

Le tube digestif, le foie, ne sont le siège d'aucune modification ; signalons cependant l'existence d'une « dégénérescence parenchymateuse du foie » dans une observation de LANGMEAD et ORR.

La rate est normale.

Modifications endocriniennes

Les glandes endocrines ont été assez peu étudiées.

La plupart des comptes rendus d'autopsie n'en font pas mention ; certains se bornent à signaler leur intégrité macroscopique.

Dans les cas assez rares où elles ont été étudiées d'une façon complète on a rencontré un nombre relativement important d'anomalies.

LE CORPS THYROÏDE toujours de taille normale renfermait dans l'observation de LANGMEAD et ORR un excès de colloïdes ; il présentait dans un cas de LIGHTWOOD un aspect de dégénérescence artérielle avec dépôt de calcium.

Beaucoup plus frappantes sont les lésions observées parfois au niveau des GLANDES PARATHYROÏDES. L'augmentation de leur volume a été notée plusieurs fois.

LANGMEAD et ORR ont constaté qu'elles étaient toutes les quatre augmentées de volume, atteignant 1 centimètre à 1 cm. 5 dans leur plus grande dimension.

Dans l'observation de SHELLING et REMSEN, leur hypertrophie était plus manifeste encore, la plus grande dimension de l'une d'elles étant de 1 cm. 9.

SMYTH et GOLDMAN ont également signalé une hypertrophie de ces glandes.

Les lésions histologiques des parathyroïdes ont été interprétées par LANGMEAD et ORR comme tout à fait comparables à celles qu'elles présentent au cours de l'ostéite fibreuse : il s'agissait de « petites cellules polygonales, groupées en acini, coupées par places de bandes de tissu fibreux ».

SHELLING et REMSEN ont vu des cellules de forme normale, mais étroitement serrées, les unes à cytoplasme pâle, les autres très éosinophiles, d'autres enfin dont le groupement avait un aspect glandulaire.

SMYTH et GOLDMAN signalent une hyperplasie diffuse des parathyroïdes.

LE THYMUS n'a jamais présenté de lésions particulières.

L'HYPOPHYSE a été signalée dans quelques cas comme pathologique.

ELLIS et EVANS ont vu un kyste de 7 millimètres de diamètre à la partie supérieure de la pars intermedia.

Dans le cas de LANGMEAD et ORR, l'hypophyse était très petite et il existait au niveau de l'union de l'infundibulum avec le plancher du troisième ventricule une petite masse arrondie de 6 à 8 millimètres de diamètre que l'examen his-

tologique a montré être le lobe postérieur ; la selle turcique n'était occupée que par le lobe antérieur bilobé.

Chez le malade de SHELLING et REMSEN, l'hypophyse était volumineuse, mais symétrique, et d'apparence normale ; il existait à l'examen histologique plusieurs larges zones de nécrose au niveau du lobe antérieur.

Dans une de nos observations (n° 5) il existait au niveau de l'hypophyse une formation kystique mais le reste de la glande était d'une structure normale. Cependant dans cette observation comme dans notre obs. n° 8 on notait une prédominance nette des cellules éosinophiles.

L'ÉPIPHYSE sur laquelle on a peu de renseignements était peut-être un peu augmentée de volume dans le cas de LANGMEAD et ORR.

LES CAPSULES SURRÉNALES étaient manifestement hypertrophiées dans les observations de PATERSON et de LANGMEAD et ORR ; dans ce dernier cas, la partie externe du cortex contenait un excès de lipoides.

LIGHTWOOD signale également une hyperplasie des surrénales qui pesaient plus que les reins. Toutes les couches du cortex étaient uniformément augmentées, montraient des signes de dégénérescence et une augmentation de leur contenu lipoidique. Il n'y avait pas d'hyperplasie des éléments de la médullaire.

LES GLANDES GÉNITALES.

Dans les quatre cas où les ovaires ont été examinés, ils étaient d'aspect infantile.

APERT, BREHIER et FERROIR ont examiné les ovaires d'une jeune fille de 14 ans et demi ; ils étaient petits (4 grammes) blancs, lisses, sans traces de follicules, et présentaient à la coupe plusieurs petits kystes d'aspect fibreux.

ELLIS et EVANS, COOKSON, ont aussi signalé la présence d'ovaires petits et sans cicatrice à 17 ans et à 16 ans.

Dans notre observation n° 5, les ovaires étaient petits mais histologiquement normaux.

Dans tous ces cas, l'utérus était petit et de type infantile. La photographie des organes génito-urinaires d'une de nos observations montre un utérus minuscule.

Quelques observations relatent l'existence de testicules petits mais apparemment ou histologiquement normaux. (BADER, ELLIS et EVANS, FOUBERT, LANGMEAD et ORR, SHELLING et REMSEN).

On n'a observé aucune modification importante du pancréas et de la rate.

Il est à noter que presque toutes les lésions endocriniennes ont été relatées par les mêmes auteurs, et sur les mêmes sujets. La malade de LANGMEAD et ORR présentait une hyperplasie des parathyroïdes, de l'hypophyse, des surrénales. Celle de SHELLING et REMSEN une atteinte des parathyroïdes et de l'hypophyse.

Sans vouloir préjuger de l'interprétation de ces lésions on doit cependant attirer l'attention sur elles, et souhaiter qu'elles soient à l'avenir étudiées d'une façon plus systématique.

L'ÉTUDE ANATOMIQUE DU SYSTÈME NERVEUX n'a montré, lorsqu'elle a été faite, aucune autre anomalie que l'existence, rare d'ailleurs, d'hémorragie cérébrale dans les formes hypertensives.

LES LÉSIONS OSSEUSES.

Les lésions osseuses sont considérées par la plupart des auteurs comme tout à fait comparables à celles du rachitisme.

PARSONS qui s'est particulièrement attaché à l'étude des lésions osseuses du rachitisme rénal, considère les formes atrophique et floride comme « indiscernables du rachitisme commun ». « La ligne d'ossification est élargie et irrégulière, il n'existe qu'une très minime calcification de la matrice du cartilage ; les colonnes de cellules cartilagineuses sont

tordues et brisées par des masses irrégulières de tissu ostéoïde vasculaire ; il existe beaucoup de tissu fibreux entre les trabécules de tissu ostéoïde de l'os spongieux situé plus en arrière ; dans l'os spongieux se trouvent des îlots isolés de cartilage ».

PARSONS considère le type duveteux comme histologiquement identique à celui du rachitisme expérimental avec calcium bas. Dans cette forme, l'aspect irrégulier de la métaphyse est dû à l'existence d'îlots cartilagineux en plein tissu osseux.

BROKMAN a décrit des lésions histologiques qui seraient particulières au rachitisme rénal : absorption de l'os par les ostéoclastes de la région épiphysaire et de la zone sous-périostée diaphysaire avec remplacement de l'os par du tissu fibreux plus abondant que dans le rachitisme banal.

PATHOGÉNIE

L'association à une néphrite chronique interstitielle d'un nanisme accompagné parfois d'infantilisme et d'un syndrome osseux à type rachitique a fait soulever bien des problèmes d'ordre pathogénique dont la plupart d'ailleurs ne sont pas actuellement résolus.

La cause même qui entraîne l'apparition de ces troubles est diversement interprétée.

La lésion rénale chronique suffit-elle à engendrer tout le syndrome ou bien n'est-elle, elle-même, qu'une manifestation d'une cause plus générale qui tient sous sa dépendance néphrite, nanisme et rachitisme ?

Certains pensent que des troubles métaboliques primitifs peuvent entraîner l'apparition de ce syndrome complexe.

La coexistence assez frappante de lésions endocriniennes a fait envisager par d'autres la possibilité d'une cause endocrinienne primitive retentissant sur le rein et, soit primitivement, soit par l'intermédiaire du trouble rénal, sur la croissance et sur le métabolisme phospho-calcique. En effet, le rôle de l'hypophyse en particulier dans l'apparition des néphrites est considérable pour VOLHARD et son école.

La nature même de la lésion rénale reste extrêmement obscure, et on ne peut jusqu'à présent, faute de preuves, fournir à ce sujet que des hypothèses.

Si comme nous l'avons dit on a pu relater des observations de néphrites aiguës ou subaiguës, de lithiase, d'infection urinaire, de syphilis associée ou même de néphrose lipoïdique au cours du nanisme rénal, jamais ces lésions n'ont pu être considérées comme la cause du syndrome rénal, et on doit

les envisager jusqu'à présent comme des manifestations associées.

Dans la très grande majorité des cas, aucune lésion aiguë ou subaiguë ne peut être invoquée, et l'installation de la néphrite demeure absolument mystérieuse.

Beaucoup d'arguments plaident en faveur de son origine congénitale.

La fréquence relativement importante des cas familiaux nous semble assez significative ; il s'agit d'ailleurs non pas tant d'une tendance aux néphrites en général que d'une hérédité similaire de nanisme rénal associé ou non au rachitisme rénal.

L'extrême précocité du début, évident si l'on interroge soigneusement la famille du petit malade, la coexistence vraiment importante de malformations des voies urinaires nous semblent aussi devoir être prises en considération.

L'apparition clinique, parfois très tardive, des signes rénaux ne constituent en rien un argument contre cette théorie, et notre Maître le Professeur DEBRÉ a souvent insisté sur la période de latence, parfois très longue, des lésions congénitales secondairement évolutives.

Les lésions congénitales des reins sont d'ailleurs connues depuis longtemps.

Notre maître le Professeur RATHERY a spécialement étudié dans sa thèse et dans plusieurs publications les lésions héréditaires du rein. Il a créé chez des lapines, des chiennes ou des cobayes femelles diverses lésions rénales, par injection de sérum néphrotoxique, néphrectomie unilatérale, ligature d'une veine rénale, injection de ricine à faible dose.

Ces femelles ont donné naissance à des fœtus morts ou à des animaux malingres dont quelques-uns étaient albuminuriques.

Les reins de ces fœtus montraient des lésions de cytolysse protoplasmique ; ceux des animaux qui avaient survécu présentaient des lésions aiguës et des lésions chroniques assez comparables à celles du nanisme rénal : sclérose péri-glo-

mérulaire et péri-tubulaire, dilatation de certains tubes, formation de cylindres granuleux dans leurs lumières, péri-artérite.

Enfin il a pu, avec CASTAIGNE, pratiquer l'autopsie de plusieurs enfants nés de mère atteinte de lésion très marquées du rein, et morts peu après la naissance : ces enfants présentaient une sclérose manifeste du rein.

Récemment MADDOX a créé chez le jeune chien une néphrite chronique par exposition du rein aux rayons X. Ceux de ses animaux qui ont survécu ont présenté une hypotonie musculaire considérable mais on a jamais pu constater chez eux ni nanisme vrai ni rachitisme imputable à la néphrite.

Nous avons particulièrement insisté sur la fréquence des dilatations de l'arbre urinaire. La cause de celles-ci n'a jamais été établie d'une manière définitive ; elles semblent cependant devoir être interprétées comme des lésions congénitales.

POYNTON et SHELDON qui ont particulièrement étudié ces lésions pensent que beaucoup d'auteurs, sectionnant l'urèthre dans sa partie postérieure au lieu de l'enlever avec la vessie dans sa totalité, ont laissé passer des obstructions valvulaires qui seraient assez fréquentes dans ces cas au niveau de l'urèthre postérieur chez les garçons. Le passage d'une sonde peut également ne pas révéler une telle valvule si, par sa direction elle permet le passage vers la vessie, mais l'entrave au contraire dans l'autre sens. Parfois même le simple passage d'une sonde a suffi pour dilacérer cette formation valvulaire peu résistante.

Mais la distension de l'arbre urinaire peut être interprétée d'une manière toute différente ; il ne s'agirait pas d'une obstruction mécanique, mais d'un défaut de fonctionnement du sphincter vésical. La « maladie du col de la vessie » sur laquelle les urologues ont souvent attiré l'attention, liée à une hypertrophie ou à une hypertonie du sphincter vésical entraîne une dilatation de l'arbre urinaire avec sclérose secondaire du rein et doit peut-être être tenue pour responsable de ces lésions dans certaines formes de nanisme rénal.

Les rapports de la dilatation de l'arbre urinaire avec le néphrite interstitielle chronique peuvent être diversement conçus.

On peut interpréter l'une et l'autre lésion comme des malformations coïncidant chez le même sujet. On sait en effet la fréquence des malformations associées au niveau de l'arbre urinaire.

Mais on peut aussi penser que l'atrophie du parenchyme rénal, sa sclérose ne sont que les conséquences de ces dilations du tractus urinaire.

Les hydronéphroses secondaires, toutes les dilations de l'arbre urinaire semblent en effet pouvoir entraîner des lésions rénales du même ordre. Pour MARION toutes les dilations de l'arbre urinaire aboutissent à une destruction progressive du rein.

Enfin, la dilatation des voies urinaires joue un rôle important dans l'infection ascendante du rein.

La plupart des auteurs, qui croient à une origine congénitale du nanisme rénal invoquent la possibilité d'une néphrite aiguë ou subaiguë, d'une infection ou d'une intoxication de la mère pendant la grossesse ; en réalité de tels faits sont exceptionnels, et la cause même de la lésion congénitale reste inconnue, comme c'est d'ailleurs la règle pour beaucoup de lésions congénitales.

SILBERSTERN (d'après HAMPERL et WALLIS) invoque une infection héréditaire dégénérative, en insistant sur la présence concomitante de certaines malformations oculaires.

Les liens qui unissent entre eux les différents éléments du syndrome de nanisme ou de rachitisme rénal ont été aussi, le sujet de multiples hypothèses.

Le *nanisme* est expliqué par différents mécanismes.

La première pensée qui vient à l'esprit est que, comme toute lésion organique grave survenant chez un sujet jeune, la néphrite interstitielle chronique entraîne des troubles généraux du développement ; le nanisme mitral est l'exemple le plus classique de ces faits.

Le rôle de l'anorexie souvent insurmontable, de la restriction alimentaire qu'on impose parfois pendant des années à ces sujets, doit aussi entrer en ligne de compte.

L'importance considérable de la réduction staturale et pondérale et l'extrême précocité de son début incitent à rechercher d'autres mécanismes, au moins pour les formes où le nanisme dépasse ce que l'on est habitué à voir au cours des lésions chroniques de l'enfant.

Pour certains il faut tenir compte d'un élément endocrinien qu'il soit primitif ou secondaire. On a surtout incriminé un retentissement thyroïdien ou hypophysaire. On a même voulu attribuer un pouvoir morphogène au rein lui-même. Ce facteur endocrinien est assez difficile à admettre en l'absence de tests cliniques ou biologiques probants ; on n'a jamais enregistré de reprise de la croissance sous l'influence d'aucune thérapeutique hormonale de substitution.

Ceci d'ailleurs n'est pas un argument absolu, et ZONDEK et REITER pensent que ces hormones peuvent demeurer inactives à cause d'un trouble de la concentration du calcium et du potassium. On ne peut actuellement éliminer de façon absolue un facteur endocrinien dans la production du nanisme rénal.

FREUDENBERG et GYORGY ont mis en évidence l'action inhibitrice de l'acidose sur la croissance.

NOEGGERATH et NITSCHKE ont d'ailleurs opposé à cette théorie l'absence de reprise de la croissance au cours des améliorations transitoires avec disparition de l'acidose.

La précocité des troubles du développement les fait interpréter par certains comme une lésion germinative héréditaire associée à la lésion rénale, plutôt que comme la conséquence d'une néphrite *in utero* (DUKEN).

Les lésions osseuses. La nature des lésions osseuses semble bien être la même que celle du rachitisme commun.

Du point de vue clinique, radiologique, anatomo-pathologique, les deux lésions semblent identiques.

Cependant, les constatations biologiques sont assez différentes dans le rachitisme rénal, de ce qu'elles sont habituelle-

ment dans le rachitisme commun. Classiquement il existe au cours du rachitisme rénal une calcémie abaissée, une phosphatémie élevée. Mais dans un nombre très appréciable de cas, au cours des formes les plus typiques ces chiffres demeurent parfaitement normaux. Enfin la calcémie et la phosphatémie peuvent varier dans des limites considérables au cours des examens successifs chez le même sujet. Les difficultés techniques de ces dosages, en particulier en ce qui concerne le phosphore, expliquent peut-être certains des résultats les plus paradoxaux.

Le rapport Ca/P , habituellement augmenté dans le rachitisme classique, est au contraire diminué au cours du rachitisme rénal. Mais cette diminution est loin d'être constante et peut d'ailleurs être rencontrée dans la forme classique du rachitisme en particulier lorsque celui-ci est associé à la tétanie.

LATHROP considère que le produit $\text{Ca} \times \text{P}$ (mesuré en milligramme pour cent c/m cubes, de HOWLAND et KRAMER) dépassant dans le rachitisme rénal le chiffre 40, est incompatible avec un rachitisme vrai.

Pour PARSONS, d'ailleurs le produit de HOWLAND et KRAMER perd toute signification au cours du rachitisme rénal à cause de l'acidose et de l'ionisation élevée.

GYORGY, HAMPERL et WALLIS, n'admettent pas la signification absolue du rapport de HOWLAND et KRAMER dans le rachitisme classique et encore beaucoup moins dans le rachitisme rénal.

Le seul argument de valeur qu'on ait pu opposer à la théorie de l'identité du rachitisme commun et du rachitisme rénal est l'inefficacité totale des agents anti-rachitiques habituels, radiations ultra-violettes, vitamine D, au cours du rachitisme rénal ; à l'inverse de ce qui se passe dans le rachitisme commun les sujets n'ont d'ailleurs pas subi de privation de ces éléments.

Cependant cet argument n'est peut être pas absolument décisif, et quand l'amélioration et l'extension des techniques

de dosage *in vivo* de la vitamine D, encore extrêmement délicates et de mise au point récente permettront l'étude du métabolisme de la vitamine D chez ces sujets, peut-être pourra-t-on trouver dans les troubles métaboliques engendrés par la lésion rénale l'explication de cette inefficacité évidemment paradoxale de médications habituellement si promptement et si profondément actives sur le rachitisme.

D'ailleurs cette inactivité classique des médications anti-rachitiques sur le rachitisme rénal souffre des exceptions ; GYORGY a obtenu, par l'ergostérol irradié une amélioration des signes osseux sans modification du syndrome rénal. DUKEN a vu, sous l'influence de l'ergostérol irradié s'améliorer les signes osseux et décroître le chiffre de l'azotémie.

Enfin, nous n'avons relevé aucun fait probant d'aggravation de l'état rénal par la vitamine D.

Dans la production des lésions osseuses, presque tous les auteurs incriminent la lésion rénale, abandonnant l'hypothèse de la coïncidence de ces manifestations sous l'influence d'une cause plus générale.

Si la néphrite est bien à l'origine des manifestations osseuses, par quel mécanisme agit-elle ?

Les troubles du métabolisme phospho-calcique ont été particulièrement étudiés.

En 1926, LATHROP avait avancé l'hypothèse que les lésions osseuses étaient dues à l'hypocalcémie, liée elle-même à la rétention des phosphates au niveau du rein.

MITCHELL et GUEST ont précisé les modalités de ce mécanisme. Les phosphates retenus par les reins sont éliminés par voie intestinale ; ils forment avec les sels de calcium des phosphates tricalciques insolubles, d'où fléchissement de l'apport calcique exogène. L'organisme appauvri en calcium puise au niveau de ses réserves osseuses, d'où décalcification.

Celle-ci est surtout intense aux périodes de croissance maxima, ou les besoins de l'os en calcium sont trop élevés pour un apport réduit.

Mais de multiples critiques ont été opposées à cette théorie :

En premier lieu le syndrome phosphatémie haute et calcémie basse est loin d'être constant au cours du rachitisme rénal. De nombreux observateurs rapportent des chiffres normaux sans modification des deux chiffres en valeur absolue, et même sans modification relative du calcium par rapport au phosphore. Les cas de nanisme pur sans atteinte osseuse s'accompagnent de ces modifications aussi bien que les cas de rachitisme, et nous n'en prendrons pour exemple qu'un cas de ELLIS et EVANS où la calcémie était tombée à 38 milligrammes tandis que le phosphore atteignait le chiffre de 267 milligrammes. Mais surtout beaucoup d'auteurs considèrent l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie comme constantes à la période terminale de toutes les néphrites azotémiques.

D'autres auteurs voient dans l'acidose la cause des troubles osseux.

Déjà en 1925, BLUM, DELAVILLE et CAULAERT insistent sur l'acidose constante au cours du rachitisme de la première enfance.

L'ossification peut être considérée comme l'imprégnation d'une charpente albuminoïde — le tissu ostéoïde — par du carbonate de calcium et du phosphate tricalcique.

Cette imprégnation se fait au dépens des éléments minéraux du sang, mais seulement quand certaines conditions d'équilibre acido-basique sont réalisées, et qu'il existe une prédominance basique.

Cet équilibre est aussi nécessaire au maintien de l'intégrité osseuse qu'à sa constitution, et SENDRAIL et BEZY avec d'autres auteurs, incriminent l'acidose rénale comme facteur des lésions osseuses au cours du rachitisme rénal.

Mais si l'acidose est constante au cours de la période terminale, nous possédons bien peu de renseignements sur son existence dans le stade précoce.

Il semble actuellement impossible d'affirmer de façon certaine tel ou tel mécanisme pathogénique.

OBSERVATION III. — Gérard Jul..., 9 ans, est adressé le 17 octobre 1934 à l'hôpital Hérold pour des troubles considérables de la croissance et du développement. Son histoire est la suivante :

Jusqu'à l'âge de 3 ans, la croissance semble avoir été normale ; l'enfant, né à terme, a commencé à marcher à l'âge de 19 mois.

A 3 ans et demi, ses parents trouvent qu'il ne « grandit pas ». C'est le seul signe qu'on note à cette époque où la marche est encore normale, où aucune déformation n'est encore notée.

A 4 ans et demi, la croissance paraît encore se ralentir. Il faut surtout noter l'apparition de troubles de la marche ; celle-ci devient gênée, hésitante. L'enfant semble « s'aider du tronc » pour marcher.

A 5 ans (1930), les parents notent l'apparition d'un signe nouveau, le genu valgum bilatéral peu marqué encore au début, sans troubles considérables de la marche qui, cependant, est toujours gênée. Un médecin consulté prescrit de l'acétylarsan, de l'irrastérine et 12 séances de rayons ultra-violet. Le poids à ce moment (septembre 1930) était de 12 kg. 500, la taille de 0 m. 84.

Ce traitement paraît avoir eu un effet favorable ; la marche aurait été plus facile ; l'enfant semblerait avoir grandi un peu.

A 6 ans (juin 1931), un nouveau traitement par l'ergostérine associé à une nouvelle série de rayons ultra-violet est mis en œuvre, à la suite duquel la taille passe à 0 m. 875, le poids à 13 kg. 500. En un an, l'enfant a donc grandi de 3 cm. 1/2 et grossi de 1 kilogramme.

A 7 ans (1932), sa croissance staturale se poursuit lentement et aboutit au chiffre maximum de 0 m. 89 le 5 juillet 1932. Par contre, il n'y a pas d'augmentation pondérale. Le genu valgum s'accroît peu à peu. La marche devient de plus en plus difficile.

De 7 à 9 ans (1932-1934), l'enfant n'a pas grandi (0 m. 89, mars 1934), il n'a pas pris de poids. En avril 1934, il est examiné par le Professeur Noël FIESSINGER qui note, outre le retard de la croissance et le genu valgum, l'existence de signes de rachitisme, de sécheresse de la peau, d'albuminurie, d'un gros foie, de signes de tétanie.

Vers la même époque, il faut noter, en effet, l'apparition de crampes musculaires survenant par crises, siégeant aux membres supérieurs où l'enfant, aux dires de sa mère, serrait fort l'index et le médius contre le pouce. Sa marche est toujours difficile, genu valgum marqué. Enfin, il faut noter que peu à peu l'enfant présente de la gêne à se relever. Il demande souvent à boire et urine beaucoup.

C'est à ce moment que l'on constate l'existence d'une albuminurie :

0 gr. 35 par litre, le 18 juin 1934.

1 gr. 75 par litre le 18 août 1934.

0 gr. 64 par litre le 27 août 1934.

Une calcémie faite le 28 avril 1934 fournit le chiffre de 134 milligrammes. La réaction de Bordet-Wassermann, faite à la même date, est négative.

Antécédents héréditaires : parents très bien portants.

Collatéraux : 1 sœur de 11 ans normale, 1 enfant, né à 7 mois, est mort à l'âge de 16 jours (convulsions).

Examen le 17 octobre 1934. — Cet enfant présente l'aspect général et la taille d'un enfant de 3 ans.

I. — *Le nanisme et les lésions squelettiques*

Le faciès est un peu hébété, rouge, la peau est sèche, squameuse, jaunâtre, ichtyosique, les cheveux sont secs. On note des stries jaunâtres sur les conjonctives. Les dents de lait sont normales et tombent actuellement. La forme et le développement de la tête et du massif cranio-facial sont ceux d'un enfant de 5-6 ans. On constate une forte saillie du frontal, la tête est aplatie. Les saillies des fosses temporales et occipitales sont normales. Les yeux sont gros et un peu saillants.

Le thorax est élargi, évasé et mou. Le dos est aplati, mais sans déformation du rachis. Un léger chapelet costal est perçu surtout notable du côté gauche.

Les membres. — Les extrémités inférieures des avant-bras des deux côtés présentent un élargissement des épiphyses radiales et cubitales. L'épiphyse radiale surtout est boursoflée et on note au-dessus de la styloïde un bourrelet nettement palpable. L'humérus la clavicule, l'omoplate sont d'apparence normale.

Les membres inférieurs présentent des déformations considérables. Dès l'abord, on note un genu valgum bilatéral évident, l'axe de la jambe faisant avec celui de la cuisse un angle d'au moins 35 degrés, plus marqué d'ailleurs du côté droit qu'à gauche. L'extrémité inférieure du fémur est notablement augmenté de volume, mais sans bourrelet perceptible.

Les épiphyses inférieures tibiales et péronières sont aussi boursoufflées, surtout du côté droit où la malléole péronière paraît déjetée en dehors, surmontée d'un épais bourrelet. Celui-ci est moins marqué à la malléole tibiale, et aux deux malléoles gauches.

La palpation ne permet en aucun endroit de trouver de cals consécutifs à des fractures.

Il semble que le vice de croissance soit d'autant plus marqué que l'on remonte vers la racine du membre, comme le confirme les mensurations.

Mensuration: La taille de l'enfant debout est de 0 m. 86 ; le poids de 12 kg. 700.

Membres supérieurs à gauche et à droite :

De la caracoïde à l'extrémité du médius	38 cm. 5
Bras de la caracoïde à l'épitrachée	13 cm. 5
Avant-bras du pli du coude au pli du poignet.....	14 cm. 5
Mains du pli du poignet à l'extrémité du médius....	10 cm. 5

Membres inférieurs à gauche et à droite :

De l'épine iliaque antérieure et inférieure à l'extrémité du gros orteil	50 cm.
Cuisse	22 cm. 5
Jambe	21 cm.
Dos du pied.....	6 cm. 5
Tour de cuisse à droite	26 cm.
Tour de cuisse à gauche.....	25 cm. 5
Tour du mollet à droite	17 cm.
Tour du mollet à gauche	17 cm.
Tronc de la fourchette sternale au pubis	33 cm.
Tour de tête	51 cm.

II. — Radiographies du squelette

Crâne. — Le seul fait à noter est une augmentation de l'axe antéro-postérieur et une saillie des bosses frontales.

Membres supérieurs. — En dehors d'une décalcification générale, on note un trait de fracture de l'extrémité supérieure de la diaphyse humérale gauche. Les noyaux céphaliques huméraux sont extrêmement irréguliers, très décalcifiés. Aspect en cupule des extrémités inférieures radiales et cubitales. Aspects déchiquetés habituels du rachitisme des extrémités dia-épiphysaires radiales et cubitales.

En outre, à l'extrémité inférieure de la diaphyse cubitale du côté gauche, on note un cal correspondant à une fracture consolidée. Peut-être du côté droit fracture symétrique mais moins nette.

Diaphyse humérale : noter une réaction périostée tout le long du bord externe de la diaphyse avec aspect feuilleté des couches corticales de l'os.

Enfin, on note une très fine saillie ostéophytique sur le bord interne de l'extrémité supérieure de la diaphyse humérale à droite.

Thorax. — La radiographie en plus d'une décalcification générale révèle deux fractures costales.

Bassin. — 1^o Il existe des déformations très caractéristiques en « chapeau de gendarme » par évasement des ailes iliaques et enfoncement des branches ischio-pubiennes.

2^o De chaque côté des déformations de coxa-vara rachitiques très accentuées, surtout à gauche.

Membres inférieurs. — Noter un élargissement considérable des extrémités dia-épiphyssaires fémorales inférieures. Les noyaux fémoraux et tibiaux sont encore très irréguliers, flous et décalcifiés.

Même aspect des extrémités dia-épiphyssaires tibiales et péronières.

On note sur la *diaphyse péronière* à droite une fracture incomplète du bord interne. A gauche : à la partie moyenne du tibia, trait de fracture ayant intéressé les deux bords, avec formation d'un petit cal visible. Des deux côtés, mais plus à gauche, il existe une courbure très accentuée du péroné avec un engainement périostique de la diaphyse très marqué à la partie supérieure et à la partie moyenne. Les extrémités inférieures sont décalcifiées mais peu déformées.

III. — *Examen somatique*

L'abdomen est météorisé, tympanique, sans ascite. Il existe une ébauche de circulation veineuse sous-ombilicale.

Le foie déborde largement (3 travers de doigts) le rebord costal, cependant il n'est pas hypertrophié mais abaissé. En effet, sa limite supérieure ne paraît guère remonter au-dessus du rebord costal. L'examen radioscopique confirme la ptose de l'organe qui mesure 9 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate n'est pas augmentée de volume. Les reins ne sont pas palpables.

En somme, l'enfant présente essentiellement un gros ventre rachitique, lié au relâchement musculaire par hypotonie. Ce ventre flasque explique en partie l'évasement du thorax, refoulé par les viscères abdominaux et la ptose du foie.

Les appareils pulmonaire et cardio-vasculaire ne présentent pas d'anomalie. Le pouls est bien frappé, 80, et, en particulier, la tension artérielle n'est pas augmentée (Max. 9 1/2, min. 6).

On ne constate pas de calcifications sous-cutanées palpables.

Examen neurologique. — La marche est difficile, hésitante, l'enfant a de la peine à lever les pieds. Quand on lui demande de se lever, alors qu'il est étendu, il prend appui sur le lit, se redresse un peu, puis s'appuie sur les cuisses ; cette manœuvre, lente et difficile, rappelle, dans une certaine mesure, les efforts des myopathiques.

Ce comportement de la marche et des attitudes ne traduit pas, à la vérité, un trouble d'ordre neurologique ou myopathique, mais un trouble mécanique, secondaire à la coxa-vara bilatérale, qui gêne le fonctionnement des muscles du bassin et de la ceinture pelvienne.

L'examen neurologique est normal, en particulier les réflexes tendineux et cutanés. On ne constate pas de signes de Schvostek et de Trousseau. La vision et l'audition sont normales. Il existe un retard psychique notable, l'enfant ne peut pas faire de phrases complètes et articule mal certains mots.

IV. — *Le syndrome rénal*

On apprend que l'enfant a toujours soif, demande à boire entre les repas, se réveille parfois la nuit pour boire. Les urines sont pâles, très abondantes. L'examen qualitatif montre l'existence d'albumine (1 gr. 05), l'absence de glucose et d'urobiline. On ne constate ni hématies ni cylindres.

V. — *Examens complémentaires*

A. *Examen ophtalmologique* (M. RENARD), 20 octobre 1934.

1^o Fond d'œil, tension rétinienne, normaux. Réflexes iriens normaux. Pas d'anomalies du champ visuel ni de la mobilité des globes.

Le volume des yeux est un peu excessif par rapport à l'ensemble du visage.

2° Petits plissements conjonctivaux entre la limbe et l'angle externe avec épaissement de la conjonctive rappelant celui du xérosis conjonctival.

B. *Examen électrique* (docteur MIGNON), 20 octobre 1934.

Recherche de l'excitabilité électrique au courant faradique : très notable augmentation de l'excitabilité électrique des muscles. Contraction vive de tous les muscles, des membres inférieurs et supérieurs, du tronc, de la ceinture scapulaire, des muscles latéraux vertébraux, de l'abdomen, avec l'intensité minima (engainement de la bobine à gros fil = 1/2 centimètre).

C. *Examens humoraux* (M. NACHMANSOHN), 20 octobre 193*. Sang :

Acide urique	20 mgr. p. 1.000
Urée	0,33
Ca.....	115 mgr.
P	24 mgr.
Réserve alcaline	44 volumes
Cholestérine	1,40
Chlorures.....	5,6 gr. p. 1000
Protéines totales	76,87 gr. p. 1.000

Epreuves de dilution et de concentration urinaires (VOLHARD).

La densité urinaire présente de faibles modifications : elle passe de 1,008 à 1,004 pendant le temps de dilution et n'arrive pas à dépasser 1,010, pendant la phase de concentration. De plus, on constate de très faibles variations dans les volumes émis.

Heures	Quantité	Densité
8 h. 15	75 cmc.	1008
8 h. 45	50 —	1005
9 h. 15	45 —	1055
9 h. 45	60 —	1005
10 h. 15	79 —	1044
10 h. 45	90 —	1009
11 h. 15	49 —	1009
11 h. 45	30 —	1010
12 h. 15	20 —	1008
13 h. 15	75 —	1008
14 h. 15	60 —	1008
15 h. 15	50 —	1009
16 h. 15	40 —	1009
17 h. 15	40 —	1008
18 h. 15	30 —	1010

Ces épreuves traduisent donc un trouble considérable du fonctionnement rénal.

En résumé, cet enfant de 9 ans présente essentiellement :

1^o Un retard considérable du développement statural et pondéral, véritable nanisme (taille 0 m. 86, poids 12 kg. 700) ;

2^o Des lésions squelettiques remarquables, se présentant cliniquement et radiologiquement comme celles du rachitisme (bourrelets épiphysaires, genu valgum bilatéral, coxa vara, déformation du bassin, fractures multiples). Les tests humoraux sont également ceux du rachitisme : le calcium du sang est normal (115 mmgr.), le phosphore est abaissé (24 mmgr.) ;

3^o Un syndrome rénal caractérisé par : l'albuminurie persistante autour d'un gramme, une perturbation importante du fonctionnement rénal, démontrée par l'épreuve de dilution et de concentration des urines, une baisse légère de la réserve alcaline à 44 volumes.

Par contre, l'azotémie est normale à 0 gr. 33, les taux sanguins des chlorures, des protéines et de la cholestérine sont normaux ;

4^o Tous ces troubles se sont installés insidieusement, progressivement, à partir de l'âge de 3 ans. Il semble bien que les troubles de croissance, puis les troubles de la marche aient précédé les déformations squelettiques. On ne peut rien dire de la date d'apparition de l'albuminurie qui n'a été recherché pour la première fois qu'à l'âge de 9 ans.

Cet enfant qui habite la province, n'a pu être examiné à nouveau. Cependant nous avons eu à plusieurs reprises de ses nouvelles. Actuellement ses parents le considèrent comme en assez bonne santé. Il mesure 0 m. 90 et pèse 16 kg. 500 à 10 ans 1/2. Mais la marche est devenue à peu près impossible à cause d'une déviation considérable des 2 tibias au 1/3 moyen.

OBSERVATION IV. — Raf...

Ce petit garçon âgé de 7 ans, est envoyé au Professeur Robert DEBRÉ pour des troubles de l'état général au mois de mars 1936.

Antécédents familiaux. Le père, la mère sont bien portants, la mère n'a pas eu d'autre grossesse.

Antécédents personnels. Le petit malade semble s'être développé à peu près normalement pendant la première année de son existence; cependant il a reçu un régime nettement insuffisant, et, à l'âge de 18 mois, n'avait encore pris que du lait.

A ce moment, il est examiné par le Docteur BATTISTI, qui constate l'existence de déformations rachitiques énormes, « comme on n'en voit plus » dit-il, avec courbure considérable des diaphyses, nouures épiphysaires, chapelet costal, fontanelle antérieure largement ouverte.

D'autre part, sans qu'on ait jamais observé chez lui de grande crise de tétanie, il présentait à ce moment un signe de Chvostek et un signe de Trousseau manifestes. A ce moment on modifie l'alimentation et l'on arrive, non, sans peine, à faire accepter à l'enfant des aliments solides. On fait un traitement antirachitique intensif, plusieurs séries de radiations ultra-violettes, on donne des vitamines en abondance, et, vers 3 ans les déformations rachitiques ont à peu près disparu ; seul persiste un léger genu valgum ; le malade commence à marcher.

Cependant, sans que la famille puisse à ce sujet fournir aucune donnée précise, l'enfant reste frêle et peu développé, très pâle. Une numération globulaire, faite vers l'âge de trois ans, aurait montré une anémie importante. Un examen d'urine pratiqué vers cette période, ne révèle pas d'albumine. Mais surtout entre deux ans et demi et trois ans, s'installe une soif impérieuse ; l'enfant ne peut supporter aucune restriction de boisson, boit l'eau de sa baignoire quand on refuse de satisfaire sa soif ; le taux des urines s'élève et fait envisager un moment le diagnostic de diabète insipide.

Jusqu'à 6 ans, cet état se maintient sans grande modification, l'enfant présente pendant ces années un épisode grippal, une crise de laryngite striduleuse dont il se remet rapidement.

Mais vers la fin de l'année 1935, sa famille s'inquiète de sa fatigue croissante, de la couleur brun jaunâtre de son teint, on constate à plusieurs reprises quelques traces d'albumine dans ses urines, puis

au mois de février s'installe une certaine dyspnée d'effort qui décide les parents à consulter.

Le petit malade est adressé alors au Professeur Robert DEBRÉ, et est amené de La Varenne, où il habite, à l'Hôpital Herold.

On est frappé par le teint jaunâtre de l'enfant, son aspect frêle, sa petite taille, il mesure 1 m. 05 à 7 ans. On constate l'existence d'un léger genu valgum sans autre déformation osseuse ; un examen d'urine montre la présence de traces d'albumine ; les bruits du cœur sont normaux et la tension artérielle à 12, 5/8. On conseille à la famille de revenir le lendemain pour un examen plus complet des fonctions rénales et l'étude radiologique du squelette. Mais le soir même, l'enfant présente une crise convulsive, le taux des urines se réduit brutalement à quelques dizaines de centimètres cubes, et en 4 à 5 jours, le petit malade succombe à un coma azotémique entrecoupé de crises convulsives.

Un examen du sang pratiqué deux jours après la première crise convulsive donne les résultats suivants :

Urée	1,86 gr.
Acide urique	48 mgr.
Xantoprotéine	90
Protéine	96 gr.
Sérine	80
Globuline.....	16
S/G	5
NaCl	5,6
Cholestérine	2 gr.
Phosphore minéral	80 mgr.
Calcium	103 mgr.

La réaction de B. W. est négative.

La densité des urines, dont la quantité était déjà très réduite, était de 1.011.

Les urines contenaient de l'albumine, celle-ci n'a malheureusement pû être dosée. Elles ne contenaient pas de sucre, 3 gr. 8 pour mille d'azote, et 4 gr. 1 de chlorure.

Nous avons pu examiner les malades qui font l'objet des 2 observations suivantes dans le service de notre maître le professeur RATHERY qui nous a facilité leur étude par ses conseils, par l'interprétation qu'il a bien voulu faire des pré-

parations histologiques et à qui nous sommes heureux de témoigner à cette occasion toute la gratitude que nous avons pour lui.

OBSERVATION N° V. — Georgette Pet...

La malade âgée de 17 ans, est envoyée au Professeur RATHERY le 20 novembre 1935 par l'Hôpital de Versailles pour des troubles cardiaques et rénaux.

Antécédents familiaux : la mère, bien portante, avait 21 ans, lors de la naissance de la malade. Elle n'a pas eu d'autre grossesse. Le père est bien portant.

Jusqu'à sa 17^e année, la malade a toujours été parfaitement bien portante. Elle a présenté au début du mois de novembre 1935 une douleur assez vive siégeant au coude droit sans rougeur ni fièvre, qui a disparu au bout d'une quinzaine de jours. Quelques jours après, vers la mi-septembre, brusquement pendant la nuit, apparaît une dyspnée intense qui, après un paroxysme initial, persiste une dizaine de jours.

A ce moment, une cure digitalique donne une amélioration, puis de nouveau apparaissent des manifestations dyspnéiques moins intenses cependant cette fois.

C'est à ce moment, 18 octobre 1935, que son transport à l'Hôpital de Versailles est décidé.

Là, un examen de l'appareil cardio-vasculaire montre des signes nets de rétrécissement mitral, frémissement cataire, roulement diastolique, souffle pré-systolique, et dédoublement du deuxième bruit.

Le pouls bat à 132, la tension artérielle est à 16.12

Les urines sont claires et abondantes, (1 litre et demi), sans hématies ni cylindres, ni leucocytes.

Il existe 1 gr. 60 d'albumine par litre d'urine. L'urée sanguine atteint 3 gr. 82.

La réaction de B. W. est négative.

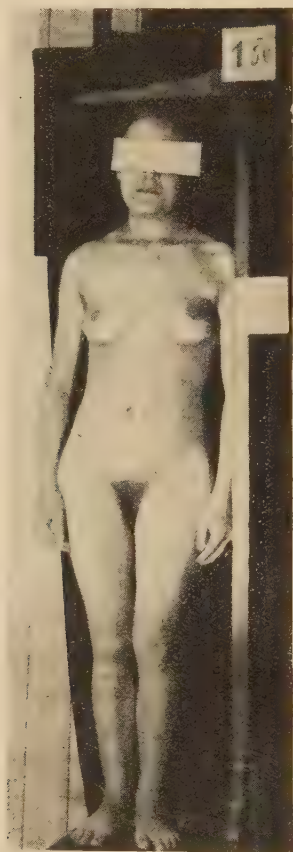
La malade est soumise à une cure digitalique, puis reçoit une préparation à base de scille.

Le 28 octobre l'examen du cœur montre un rythme régulier, le pouls est à 108, la tension artérielle est à 16-11.

Le 3 novembre on note la présence d'un souffle méso-cardiaque ;

l'urée sanguine est à 3 gr. 78, puis à 3 gr. 80 le 12 novembre. Le fond d'œil est normal. Elle est adressée au Professeur RATHERY le 20 novembre.

A son entrée, on est frappé par sa petite taille, son teint très spé-



cial. En effet, ses téguments présentent une teinte jaune brunâtre uniforme, que la malade dit avoir présentée depuis sa plus petite enfance. Elle est de petite taille, mesure 1 m. 42, pèse 40 kg. 800. Mais son aspect est bien celui d'une adulte de son âge, les seins sont bien développés, il existe des poils pubiens, cependant il n'existe pas de poils axillaires. Elle est normalement réglée depuis l'âge de 13

ans. On constate l'existence d'un genu valgum léger mais indiscutable, sans autre manifestation osseuse.

Elle ne présente plus aucune dyspnée, ne se plaint d'aucun malaise.

L'examen du cœur montre des signes évidents de rétrécissement mitral :

Au niveau de la pointe, qui bat dans le 5^e espace inter-costal gauche, existe un frémissement cataire. A l'auscultation on trouve un roulement diastolique, un souffle pré-systolique à la pointe, à la base un dédoublement du deuxième bruit. Le pouls est rapide, à 120 assez bien frappé, mais instable. La tension artérielle est à 17-13.

Au niveau des poumons, il n'existe rien d'anormal, on ne trouve aucun bruit surajouté.

Le foie déborde de 1 travers de doigt, mais est indolent, la rate n'est pas augmentée de volume.

Il n'existe aucun signe nerveux, les réflexes tendineux, cutanés, oculaires sont normaux, il n'y a ni myosis, ni mydriase.

La malade n'est pas fébrile, présente même une légère tendance hypothermique, la température oscille entre 36^o,5 et 37^o,5.

Les urines sont claires, atteignent 1.500 centimètres cubes par jour, ne contiennent pas de sucre, mais 1 gr. 20 d'albumine par litre.

Elles renferment quelques rares hématies, mais pas de cylindres. Elles contiennent 4 gr. 44 de NaCl par litre.

Les examens du sang ont donné les résultats suivants : (M. DE TRAVERSE.

Urée	3,25 gr.
Azote total non protéique	1,95 gr.
Azote résiduel	0,47
Azote polypeptidique	0,10
Protides totaux	86,4
Serine	54,2
Globuline	32,2
Lipides totaux	13,55
Cholestérine	3,34 gr.
Chlore plasmatique	3,56
Chlore globulaire	2,27
Réserve alcaline	23,3
Acide urique	83 mgr.

Formule sanguine :

Globules rouges	2.950.000
Globules blancs	7.500
Polynucléaires neutrophiles.....	78
Polynucléaires éosinophiles	4
Grands mononucléaires.....	4
Moyens mononucléaires et lymphocytes	12
Monocytes.....	2

L'examen ophthalmologique a montré un fond d'œil normal.

L'orthodiagramme du cœur montre une élévation du point G et une voussure marquée de l'arc ventriculaire, mais ni saillie de l'arc moyen, ni dilatation des cavités droites.

Dans la soirée du 12 décembre, la malade est prise d'une douleur très vive dans la région précordiale qui s'atténue lorsqu'elle s'assied et se penche en avant.

On note l'existence d'un frottement péricardique très intense. Il n'existe par ailleurs ni dyspnée, ni troubles du rythme, ni augmentation de la matité cardiaque.

Dans les jours suivants, le foie augmente de volume et déborde de trois travers de doigt les fausses côtes, la tension demeure sans modification à 17,5-12, on note à la base droite l'existence d'une matité avec abolition des vibrations vocales et respiration sifflante.

Puis, l'état général s'altère rapidement, la malade présente des périodes de torpeur, des vomissements muqueux abondants.

A ce moment, 13 décembre 1935, de nouveaux examens de sang sont pratiqués.

Urée	4 gr.
Acide urique	88 mgr.
Réserve alcaline	22,5
Chlore plasmatique	3,69
Chlore globulaire	2,40 gr.
Calcium	100 mgr.
Phosphore total.....	142,8 mgr.

Nous n'avons pu malheureusement avoir le chiffre du Phosphore minéral.

Dans les vomissements, on trouve : 0 gr. 42 d'urée par litre, 0 gr. 71 de NaCl par litre.

Dans les jours suivants l'état s'aggrave progressivement, la tor-

peur devient permanente, on note le 29 décembre l'apparition de secousses musculaires, de myosis. Il n'y a pas d'arythmie respiratoire, pas de rythme de Cheyne-Stokes. L'intolérance gastrique est absolue. La malade meurt le 30 décembre.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'ouverture de l'abdomen montre un abondant liquide péritonéal.

Le foie pèse 1. 500 grammes. Il est dur, a l'aspect d'un foie cardiaque.

Le pancréas d'aspect normal pèse 70 grammes, la rate 180 grammes.

Les reins, les uretères et la vessie sont enlevés en bloc. Les reins ont l'aspect typique que l'on observe au cours du nanisme rénal, comme en témoigne la photographie de ces pièces.

Ils sont minuscules, le rein droit pèse 30 grammes, le rein gauche 25.

Leur surface est très irrégulière, grenue, hérissée de petites saillies blanchâtres, à la surface de l'un d'eux existe un petit kyste de 4 à 5 millimètres de diamètre. La capsule n'est pas très adhérente à la coupe, il est difficile de distinguer le cortex et la médullaire. Les calices ne semblent pas manifestement dilatés, par contre, le calibre des deux uretères est certainement supérieur à la normale. La muqueuse vésicale présente de multiples replis, la taille de la vessie ne semble pas augmentée.

Les orifices urétéraux ne semblent pas morphologiquement anormaux.

La région du col et l'uréthère ont malheureusement été sectionnés et n'ont pu être examinés.

Les ovaires sont petits, mais d'aspect normal, l'utérus est minuscule.

Les surrénales sont d'aspect normal.

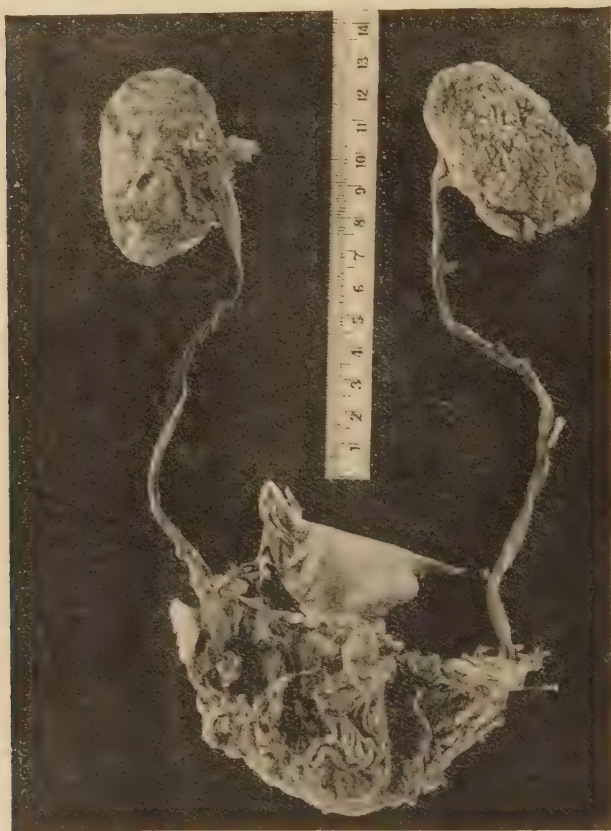
A l'ouverture du thorax s'écoule un liquide pleural abondant.

Les poumons sont normaux.

Le péricarde renferme un liquide séro-fibrineux abondant. Il existe une péricardite généralisée, marquée surtout à la base du

cœur, à l'orifice des gros vaisseaux, et à la face antérieure du cœur dans la région de la pointe.

La séreuse est épaissie, tomenteuse, d'aspect hémorragique, profondément adhérente au myocarde, laissant, lorsqu'on l'en sépare une surface irrégulière cruentée.



Le cœur est assez gros.

Sur le cœur formolé on introduit facilement le doigt dans l'orifice mitral, la sténose mitrale est donc extrêmement peu marquée. A l'ouverture du cœur on ne constate pas de sténose mitrale vraie mais le bord des valvules est un peu épaissi les piliers sont courts.

L'épaisseur des parois ventriculaires est de 2 centimètres.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Les reins : A un faible grossissement on est frappé par l'intensité des lésions, il n'existe en aucun point de tubes normaux.

Le rein est transformé en une véritable masse scléreuse dans la-



quelle on peut distinguer par places des glomérules complètement sclérosés, en forme de pains à cacheter, et en quelques points seulement quelques glomérules possédant leur bouquet vasculaire, beaucoup plus volumineux que normalement ; avec un espace

semi-lunaire en partie comblé et une membrane de Bowman fortement épaissie par des striations successives.

Les parois des artères sont considérablement augmentées de volume ; les lésions portent surtout sur la périartère et la mésartère. La lumière de ces vaisseaux est en général nette et vide de sang. Cependant, quelques-uns sont complètement bouchés par des proliférations endartérielles.

Les tubes contournés sont pour la plupart enserrés par du tissu scléreux ; par places cependant il existe des îlots dans lesquels les tubes contournés sont nettement visibles, mais leurs cellules sont complètement desquamées, lésion provenant très probablement d'arte fact.

Enfin, il existe dans le tissu conjonctif, en général dense, des îlots relativement rares d'éléments cellulaires.

En résumé il faut insister surtout sur l'importance du tissu scléreux et des lésions artérielles.

A un fort grossissement le tissu conjonctif apparaît formé par des fibrilles, une substance collagène, et des cellules de type conjonctif relativement peu abondantes. Ce réseau conjonctif existe partout, formant un feutrage de densité variable qui isole les uns des autres tous les éléments du rein.

Par places existent de petits amas de cellules lymphocytaires. Les capillaires sont dilatés, remplis de globules rouges.

Les tubes rénaux sont tous altérés ; l'épithélium est desquamé sous forme de cellules isolées ou de bandes sur lesquelles on distingue quelquefois des débris de brosses ; (cette déformation est certainement un artefact dont il n'y a pas lieu de tenir compte). Par contre, la membrane basale des tubes est épaissie, irrégulière. Certains tubes renferment des cylindres formés d'une matière amorphe légèrement grenue. Dans les points où la sclérose est la plus dense, les tubes contournés présentent les transformations habituelles des néphrites chroniques, aplatissement et transformation du protoplasme avec dilatation tubulaire et en d'autres points atrophie des tubes enserrés par le tissu scléreux.

Des glomérules les moins atteints présentent cependant un épaississement des capillaires des anses, et surtout un épaississement de la membrane de Bowman dont les stratifications successives de fi brillles se continuent avec le tissu interstitiel. L'espace semi-lunaire,

est plus ou moins emplie par des cellules de nombre variable parties de la membrane basale.

En d'autres points les glomérules forment une masse compacte de tissu au milieu duquel on devine encore par places certaines anses et des débris d'espaces semi-lunaires.

Les artères présentent un épaississement considérable de leurs tuniques externe et moyenne. L'endartère est dans la majorité des cas à peu près normale.

Le foie présente simplement une dilatation considérable des capillaires mais on ne relève aucune trace de tissu scléreux, aucune lésion manifeste des cellules hépatiques.

La rate est sensiblement normale.

Le pancréas ne semble présenter aucune lésion scléreuse ou hémorragique.

Les surrénales présentent une extension très marquée des vacuoles des cellules vésiculeuses de la zone fasciculée, liée probablement à une hyperactivité circulatoire. Il n'existe aucune sclérose.

L'hypophyse en dehors d'un kyste déjà signalé, ne présente pas de lésion manifeste. Les cellules cyanophiles et éosinophiles sont particulièrement abondantes. Il existe des cellules cyanophobes plus rares. On ne trouve que peu de colloïde dans les alvéoles.

Les ovaires semblent normaux, on note en un certain point un petit follicule hémorragique.

OBSERVATION n° VI. — Le malade, âgé de 17 ans, garçon boucher, entre dans le service de notre Maître, le Professeur RATHERY, le 3 février 1936 pour des douleurs, des vomissements, et de la céphalée.

Antécédents familiaux. Ses parents, ses frères et sœurs sont en bonne santé. Ils sont tous de taille normale, plutôt petits, mais plus grands que le malade.

Sa mère n'a présenté aucun phénomène pathologique pendant sa grossesse.

Antécédents personnels. La croissance du sujet semble avoir été à peu près normale dans les premières années ; il a marché à 11 mois, a eu sa première dent tard, mais ne peut préciser la date exacte.

Il ne se rappelle avoir eu aucune maladie infectieuse. Depuis une

année, il présente de la pollakiurie nocturne et diurne. Ses urines auraient été troubles par moments.

Le 21 janvier sont apparues des douleurs abdominales siégeant dans la région péri-ombilicale et irradiant dans l'hypogastre s'accompagnant d'une intolérance gastrique absolue.



Il existait en même temps de la céphalée et des douleurs à la face postérieure de la cuisse et de la partie latérale du thorax.

Les douleurs abdominales ont cédé au bout de 24 heures, mais les vomissements, les nausées ont persisté pendant 6 jours.

La céphalée persiste encore à l'entrée ; vive, frontale, violente surtout la nuit, tendant à se dissiper dans la journée.

Dès l'entrée, on constate l'existence d'un syndrome de néphrite azotémique, on est frappé par la petite taille du malade.

On ne constate pas d'œdème.

Les urines contiennent de l'albumine : 0 gr. 60 par 24 heures, 0 gr. 48 par litre.

Elles ne contiennent pas de sucre.

L'examen microscopique montre l'existence de nombreux leucocytes en amas, de quelques hématies et de cylindres granuleux.

Les urines sont stériles, il n'existe pas de bacilles de Koch à l'examen direct.

Les examens du sang donnent les chiffres suivants : (M. DE TRAVERSE.

Urée	1,10 gr.
Puis le lendemain	1,43 gr.
Azote total non protéique	0,89
Polypeptides	0,007
Azote résiduel	0,23
Albumine totale	89,98
Sérine	45,65
Globuline	44,21
S/G	1,03
Chlorure plasmatique	3,34
Chlorure globulaire	1,84
Calcium	111 mgr.
Phosphore total	226 mgr.
Phosphore minéral	129 mgr.

FORMULE SANGUINE.

Globules rouges	4.300.000
Hémoglobine	95 %
Globules blancs	9.400
Polynucléaires neutrophiles	83 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Grands mononucléaires	2 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes ..	14 %
Temps de saignement	3 minutes
Temps de coagulation	13 minutes

Pas de rétraction du caillot.

Le reste de l'examen viscéral ne montre aucun signe pathologique.

Le cœur est normal, la tension artérielle est à 10 1/2-8.

Les poumons sont normaux.

Les amygdales sont assez volumineuses, la paroi postérieure du pharynx un peu rouge.

Le foie, la rate ne sont pas augmentés de volume.

On ne perçoit aucune masse anormale dans la région lombaire.

Le système nerveux, les réflexes tendineux sont normaux.

A l'examen ophthalmologique, le fond d'œil, le champ visuel, l'acuité visuelle sont normaux.

Mais d'autre part, on est frappé d'emblée par la petite taille du malade.

Il ne mesure que 1 m. 47 et ne pèse que 37 kg. 700.

Son développement est cependant harmonieux : plusieurs mensurations ont été faites :

Aux membres inférieurs : de la plante du pied à l'E. I. A. S : 84 centimètres.

De la plante du pied au pli fessier 70 centimètres.

Le tronc mesure : de l'E. I. A. S. à l'acromion : 37 centimètres.

Le tour de taille est de 64 centimètres, le contour thoracique de 74 centimètres.

Les membres supérieurs mesurent :

De l'acromion à l'extrémité du médius	67 cm.
La circonférence du crâne est de	53,5 cm.

Il n'existe pas de signes d'infantilisme. Les organes génitaux sont normalement développés.

Il n'y a pas de déformation apparente des os, tout au plus note-t-on un léger chapelet costal. Les radiographies du squelette sont normales.

Les dents sont en assez mauvais état, plusieurs sont cariées mais le développement dentaire est normal. Le malade a ses dents de 12 ans.

Dans les jours qui suivent sont entrée, très rapidement l'état général du malade s'aggrave : les vomissements entravent tout essai d'alimentation, les douleurs abdominales reparaissent et empêchent le sommeil ; l'azotémie progresse rapidement : elle atteint 3 gr. 40 le 17 février.

Le chlore plasmatique tombe à 2 gr. 97, la réserve alcaline à 24 v. 2.

Le pH est à	7,09
L'acide urique à	119 mgr.
Les lipides totaux à	10,20 gr.
La cholestérine à	1,50 gr.

Les vomissements renferment une quantité importante d'urée, 3 gr. 05 par litre, soit 2 gr. 74 par volume dans la journée du 17 février. Ils contiennent 5 gr. 15 de NaCl par litre, 4 gr. 63 par volume.

Malgré toute thérapeutique le malade succombe dans la journée. L'autopsie n'a pas été possible.

OBSERVATION n° VII. — Nous tenons à remercier ici le Docteur RACHET, qui a bien voulu nous permettre d'utiliser cette observation, et notre collègue et ami, G. BONNET, qui l'a recueillie pour nous.

Le 23 janvier 1933, entre dans le service du Docteur RACHET une jeune femme de 21 ans, admise pour une légère dyspnée d'effort et des vomissements muqueux. Depuis 6 mois d'ailleurs, bien qu'ayant pu continuer ses occupations habituelles, elle se sentait un peu fatiguée. 15 jours avant son entrée, en même temps que les vomissements sont apparus des œdèmes discrets des membres inférieurs, et de l'albimuinurie. Le régime et les diurétiques ont rapidement eu raison des œdèmes, mais les vomissements, muqueux, sans anorexie ni douleur épigastrique ont persisté en même temps qu'une légère dyspnée d'effort. En dehors de quelques maux de tête fugaces, il n'existe aucune autre manifestation fonctionnelle.

Les antécédents pathologiques de la malade se réduisent au minimum : en 1932, à 20 ans, elle a présenté un épisode grippal bénin ; il n'a pas été pratiqué d'examen d'urine à cette époque.

Elle n'a pas eu la scarlatine ; on ne trouve aucune trace de syphilis héréditaire ou acquise.

La malade, d'une pâleur cireuse, présente une asthénie marquée accompagnée d'une certaine indifférence, bien que l'intelligence soit tout à fait normale. On note sa petite taille et son faible poids : elle mesure 1 m. 36, et pèse 41 kg. 400 à son entrée.

Cette réduction staturale contraste avec un développement harmonieux. La tête, le tronc, les membres ne présentent aucune difformité, et ont conservé leurs proportions habituelles.

Il n'existe ni genu valgum, ni aucune déformation osseuse cliniquement appréciable. On n'a malheureusement pu pratiquer ni radiographie, ni dosage du calcium et du phosphore.

Les caractères sexuels secondaires sont au complet ; il existe des poils axillaires et pubiens d'abondance normale ; les seins sont bien développés.

En somme, la malade offre l'aspect d'un adulte en réduction avec la taille d'un enfant de 13 ans.

L'examen complet montre une insuffisance rénale grave.

Il n'existe plus d'œdème aux membres inférieurs ni aux paupières.

A jour frisant, apparaissent quelques secousses musculaires.

Les urines, foncées, oscillent autour d'un litre, et contiennent 1 gr. 50 d'albumine par litre.

Le dosage de l'urée sanguine décèle une azotémie de 4 gr. 60.

Le retentissement cardio-vasculaire se traduit par un bruit de galop à la pointe.

La tension artérielle est normale : 13-9 à l'appareil de VAQUEZ.

Il existe une anémie importante :

Globules rouges	2.424.000
Globules blancs	8.400
Polynucléaires	87 %
Lymphocytes	5%
Mononucléaires	8%

L'examen du fond d'œil décèle un œdème capillaire, des hémorragies, des exsudats blanchâtres plus marqués du côté droit.

Le reste de l'examen se montre négatif : poumons, foie, rate semblent cliniquement normaux.

L'étude des glandes endocrines n'apporte aucun élément nouveau :

Le corps thyroïde, l'ovaire, l'hypophyse, les surrénales, ne donnent aucun signe de dysfonctionnement. Il importe de signaler l'abondance et la régularité des menstrues.

L'évolution s'est poursuivie dans le service pendant deux mois et demi, marquée par un état stationnaire de la fonction rénale, tant du point de vue clinique que bio-chimique ; c'est seulement dans les derniers jours que l'apparition de troubles du métabolisme du chlorure de sodium est venue en modifier le tableau.

Le volume des urines à 900 cc. à l'entrée de la malade, atteint 1500 cc. après 8 jours de traitement par les pilules de LANCEREAUX. Il se maintient, sous l'influence des diurétiques entre 1.000 et 1.700 cc. Mais à partir du 15 mars, le taux des urines ne dépasse plus 1 litre, pour descendre encore certains jours à 250 cc.

L'albuminurie persiste, variant irrégulièrement de 0 gr. 60 à 2 gr. 10.

Le syndrome azotémique domine tout le tableau clinique, et l'on peut y rattacher l'hypothermie constante que présente la malade.

Mis à part l'épisode infectieux terminal, la température se maintient entre 36,2 et 36,8.

La pâleur extrême traduit une déglobulisation intense, puisque, trois jours avant la mort, le nombre des hématies tombe de 2.424.000 à 1.382.000.

Le 20 février, l'ophtalmologiste constate une nouvelle hémorragie para maculaire à droite, cependant que les exsudats blanchâtres se montrent plus nombreux qu'au premier examen.

Les dosages de l'urée sanguine montrent un taux très élevé qui ne varie pas, au dépit du régime et du traitement. Entrée avec 4 gr. 60 d'urée, la malade mourut deux mois et demi plus tard avec un chiffre identique. On n'observe que des variations insignifiantes, de 0 gr. 10 à 0 gr. 20, au cours de 8 dosages successifs.

Le retentissement cardio-vasculaire est marqué par un bruit de galop permanent sans hypertension.

Le métabolisme de l'eau est des plus troublés, ainsi qu'en témoigne l'épreuve de l'élimination de l'eau, qu'a bien voulu pratiquer M. Jean COTRET. La malade couchée, le début horaire est constant, de même que la densité urinaire. La malade restant assise ou debout, il n'y a pas d'urine après l'ingestion d'eau, de 7 heures à 9 heures. Ces résultats indiquent une importante insuffisance rénale avec participation cardiaque.

Nous avons enfin étudié l'élimination du chlorure de sodium.

Les œdèmes qui avaient marqué le début clinique de l'affection ont disparu lorsque la malade entre à l'hôpital. L'absorption de chlorure de sodium pour l'épreuve d'élimination détermine une augmentation passagère de 2 kilogrammes, qui cède à la première décharge urinaire. Pendant plus de deux mois, on n'observe pas d'œdèmes périphériques ou viscéraux.

Dix jours avant la mort, la face devient bouffie, les paupières se gonflent. Les membres inférieurs s'infiltrent jusqu'à constituer des œdèmes volumineux qui augmentent progressivement.

Les pesées successives accusent alors une augmentation de poids de 41 kg. 400 à 47 kg. 500.

L'élimination du chlorure de sodium dans l'urine était extrêmement réduite alors que n'existait pas encore d'œdème : 0 gr. 95 de

NaCl pour 815 cc³ d'urine, puis 5 gr. 43 pour 1.500 cc³, la malade étant au régime déchloruré.

L'épreuve de l'élimination des chlorures décèle un trouble profond. Pendant trois jours, la malade ingère 10 grammes de NaCl et pendant 2 jours 5 grammes ; le retard à l'élimination est très net ; le deuxième jour de l'épreuve, la malade ayant absorbé 20 grammes de NaCl en élimine 6 gr. 90 ; le 3^e jour, après absorption totale de 30 grammes, élimination de 6 gr. 50.

Ce n'est que deux jours après la fin de l'épreuve que s'amorça une élimination de 11 grammes par 24 heures. Il semble donc que l'on se soit trouvé en présence d'une rétention chlorée sèche, sans œdème, pendant presque toute l'évolution de la maladie.

La traduction clinique de cette rétention chlorée n'est apparue que dans les derniers jours de l'évolution.

Nous n'insisterons pas sur l'épisode terminal : congestion pulmonaire bilatérale accompagnée d'un léger épanchement pleural avec réaction de RIVALTA positive.

Notons cependant à cette phase ultime l'augmentation brusque des œdèmes, la diminution des urines à 250 cc³ sans modification du taux de l'urée sanguine.

L'autopsie nous a semblé apporter des précisions importantes sur la nature des troubles présentés par la malade.

Les poumons présentaient des lésions d'œdème.

Au cœur on notait une hypertrophie considérable du ventricule gauche, sans lésion de l'endocarde. Sur l'aorte, quelques petites plaques d'athrome sus-sigmoïdiennes. Une sérosité ambrée emplissait les plèvres, le péricarde et le péritoine.

Le foie augmenté de volume offrait une consistance un peu molle.

Mais surtout on trouva deux reins minuscules, pesant 35 grammes chacun. Ils affectaient un aspect piriforme à grosse extrémité supérieure. Des formations kystiques de la taille d'un pois parsemaient leur surface. A la coupe ils apparaissaient constitués d'un parenchyme blanchâtre, homogène, scléreux, presque lardacé.

M. le Docteur DELARUE a bien voulu pratiquer l'examen histologique :

L'examen histologique des divers fragments du parenchyme rénal montre des lésions identiques à droite et à gauche. L'architecture générale du parenchyme rénal est profondément modifiée, méconnaissable. Un premier fait consiste en une prolifération fibreuse

très intense de la charpente conjonctivo-vasculaire de l'organe ; il s'agit d'une sclérose collagène pourvue en certains points de signes d'activité prolifératrice évidente ; quelques plages de dégénérescence hyaline s'observent de place en place. En d'autres points la sclérose apparaît plus jeune, trouée de vaisseaux grêles, de néoformations inflammatoires, parsemées d'un filtrat cellulaire inflammatoire polymorphe où prédominent les lymphocytes et les cellules plasmatiques. Il est impossible de trouver dans ce granuloème un caractère histologique spécifique quelconque.

Les éléments nobles, tubes et glomérules, sont le siège d'altérations profondes et polymorphes.

En ce qui concerne les tubes, on observe des lésions de types très divers : dilatations pseudo-kystiques ou atelectasie, formation de cylindres hyalins ou granuleux, prolifération de l'épithélium de revêtement. Les modifications pathologiques sont beaucoup plus marquées apparemment à la corticale. Ce fait tient à ce qu'il n'existe pas un seul tube dont le revêtement rappelle celui des tubes contournés normaux. Tous les tubes sont revêtus par un épithélium cylindro-cubique différencié, présentant les mêmes lésions qu'à la médullaire. Les plus curieuses consistent en une prolifération intra-canaliculaire de l'épithélium qui arrive à combler la lumière des tubuli, et à transformer ceux-ci en îlots cellulaires pleins.

Il existe quelques glomérules normaux d'aspect hypertrophié. Mais la plupart sont le siège d'altérations très importantes qui sont loin d'être univoques. Il s'agit encore de glomérulite fibreuse du type interstitiel, réalisée par une prolifération fibreuse intense de la capsule de BOWMAN, ailleurs s'observent dans le flocculus glomérulaire, des blocs de sclérose hyaline, et cet aspect est celui de la glomérulite fibreuse d'origine vasculaire ; enfin, la plupart des glomérules lésés sont transformés en un bloc homogène de sclérose hyaline totale en contact direct avec le tissu fibreux interstitiel.

Restent à signaler des lésions vasculaires. La paroi des artères est épaissie et semble le centre de la prolifération fibreuse diffuse. Des lésions d'artériolo-sclérose sont aussi évidentes ; certaines artérioles ont leur paroi en dégénérescence hyaline. Les veines de tout calibre sont gorgées de sang. Et cette stase paraît relativement ancienne comme en témoigne la présence de concrétions de pigment ocre dans la lumière des vaisseaux.

Au total, ces altérations rénales si importantes ne répondent

guère qu'à un type étio-pathogénique très défini. La complexité des lésions ne permet pas de penser qu'il s'agit d'une néphrite scléreuse vasculaire plus que d'une néphrite chronique interstitielle ou d'une néphrite chronique d'origine ascendante. L'intensité de la sclérose interstitielle et surtout la morphologie de tous ces tubes pourrait bien être le fait d'une disposition congénitale. Il est probable sinon certain que des remaniements lésionnels sont survenus secondairement, provoqués par des toxi-infections diverses, endogènes ou exogènes.

Le *foie* est le siège d'une stase relativement discrète, et surtout d'altérations dégénératives nettement systématisées au centre des lobules. Ces lésions nécrotiques paraissent trop importantes pour être dues aux seuls phénomènes de congestion passive.

La surrénale examinée est à peu près normale histologiquement. A signaler cependant une stase veineuse légère et de multiples petits adénomes de la corticale. Cette dernière disposition est très fréquemment rencontrée et ne peut avoir de signification pathologique très précise.

Le fragment d'aorte examiné serait dépourvu d'altérations histologiques notables n'était la présence d'une plaque chondroïde, d'un processus d'endartérite proliférante limité et discret. Il s'agit encore ici d'un fait très banal relevant de causes multiples.

OBSERVATION N° 8. — MM. E. LESNÉ, Ch. OBERLING et Cl. LAUNAY ont bien voulu nous communiquer cette observation récemment publiée à la Société Médicale des Hôpitaux.

Ils ont pu suivre durant toute sa maladie, de 4 ans 1/2 à 9 ans 1/2 un enfant atteint de néphrite œdémateuse chronique avec nanisme ; l'autopsie, qui a pu être faite, a révélé, en dehors des lésions rénales des altérations endocriniennes histologiques (surtout thyroïdiennes et hypophysaires).

B... Jacques, 4 ans 1/2, entre à l'hôpital le 19 août 1930, très œdématisé.

Le début date d'un mois : vers le 15 juillet 1930 alors que l'enfant est atteint d'oreillons avec tuméfaction parotidienne et sous-maxillaire nette, mais sans phénomènes infectieux notables, il

apparaît un œdème de la face qui progresse rapidement et envahit tout le corps. Le 5 août, on constate la présence d'albuminurie. Le régime déchloruré institué est sans effet, c'est dans ces conditions que le transport à l'hôpital est décidé.

Antécédents : né à terme, au poids de 3 kg. 300, nourri au sein, sevré très tard à 18 mois, l'enfant croît normalement jusqu'à la maladie actuelle. On ne trouve rien à retenir de ses antécédents héréditaires : parents bien portants, deux autres enfants en bonne santé.

a) *L'examen*, à l'entrée, met en présence d'une infiltration œdémateuse diffuse qui déforme la face et les membres, infiltre la paroi abdominale, le scrotum, la base du thorax. On trouve les symptômes d'une ascite discrète. A la ponction : liquide lactescent, chyleux.

Les urines sont claires, relativement abondantes : 600 grammes par 24 heures. Elles renferment 5 gr. 40 par litre d'albumine ; on ne trouve pas de cylindres et le culot de centrifugation ne contient ni hématies ni leucocytes.

Le foie est un peu gros. La rate normale. Les amygdales sont volumineuses, un peu congestives et l'on trouve une petite adénopathie carotidienne bilatérale. Tension artérielle 9-5. Cœur normal.

Examen humoral :

Sérum lactescent	
Cholestérol	4,10 gr.
Urée	0,72 gr.
Albumines totales	62,40 gr.
Sérine	26,90
Globuline	35,30
Rapport S/G	0,75

Numération globulaire :

Hématies.....	4.080.000
Leucocytes	12.000
Hémoglobine	75 %
Eosino	65,5
Baso	1
Poly neutro	65,5
Poly éosino	3
Poly baso	1

Grands mono	3
Moyens mono	22,5
Lymphocytes	2
Cellules de transition	3

La recherche des corps biréfringents, non pratiquée à cette époque se montrera ultérieurement positive à un seul des trois examens pratiqués (recherche du 25 septembre 1932).

— Cutiréaction à la tuberculine négative.

— Réaction de Bordet-Wassermann, de Hecht négatives.

— Métabolisme basal augmenté de 2 % (pratiquement normal) (deux examens successifs).

b) L'enfant est soumis dès l'entrée au régime déchloruré auquel on ajoute les jours suivants un peu de viande (50 grammes de foie de veau par jour, puis de l'extrait thyroïdien : 0 gr. 02 par jour quantité que l'on porte peu à peu à 0 gr. 10. Le traitement ne modifie pas les œdèmes qui restent abondants, le poids s'élève même de 19 kilogrammes à 21 kilogrammes.

Il existe une hyperchlorémie totale dont plusieurs examens établissent le degré :

Chlore plasmatique	3,20
Chlore globulaire	2,26
Chlore total	5,48

La quantité d'urines émise quotidiennement reste faible, elle oscille entre 250 et 500 grammes. L'albuminurie persiste mais varie constamment : dans une même journée, on trouve le matin 4 grammes, le soir 12 grammes par litre ; elle reste toujours supérieure à 4 grammes.

Le syndrome humoral reste le même : le cholestérol atteignant parfois le taux de 6 grammes par litre. L'urée du sang reste élevée et atteint même le chiffre de 0 gr. 96.

Jusqu'au 30 décembre pas de changement appréciable dans l'état de l'enfant, dont les œdèmes varient cependant d'importance : le poids oscille entre 18 et 21 kilogrammes. Le 24 octobre l'ascite doit être ponctionnée, on évacue 1 l. 200 de liquide chyliforme dont l'examen montre la présence de

Lipides totaux	0,30 par litre
Cholestérine	0,04

Nouvelle ponction évacuatrice le 1^{er} décembre : on évacue 3 litres de liquide de composition analogue : une 3^e ponction de 2 litres, est pratiquée le 22 décembre. L'enfant est remis à un régime sans viande ; l'urée du sang retombe à 0,66 puis 0 gr. 50.

c) Le 31 décembre l'enfant est atteint de *rougeole*. Rougeole d'intensité moyenne dont la période fébrile n'excède pas trois jours. Aussitôt après le retour de la température à la normale et sans qu'aucune thérapeutique nouvelle ait été instituée, on assiste à une transformation rapide de la maladie : les œdèmes fondent, jusqu'à disparaître totalement, le poids en 8 jours tombe de 18 kg. 200 à 13 kg. 800. La diurèse s'améliore considérablement : on assiste à une véritable polyurie, durant plusieurs jours le volume urinaire quotidien atteint 2 litres. Le chiffre des lipides s'abaisse de même ; on trouve au début du mois de mars :

Cholestérol	1,85 gr.
Lipides	7,20 gr.

Le chiffre des protides ne redevient normal que plus tard :
5 mars :

Albumines	63
Sérine	25,80
Globuline	37,10

5 mai :

Albumines titales	64 gr.
Sérine	44,53 gr.
Globuline	19,47 gr.

Durant cette période, dix jours après la rougeole, il se produit une crise de tétanie généralisée qui dure près d'une heure. Un dosage du calcium sanguin le 9 janvier 1931 donne le chiffre de 0,051 ; cette hypocalcémie s'oppose à l'accroissement du phosphore minéral : P. minéral : 0.135. Des vérifications ultérieures conduisent aux résultats :

— 29 janvier 1931 : Ca = 0,070 ; P. minéral : 0,145.

— 10 juillet 1931 : Ca = 0,065 ; P. 0,161.

d) Le 8 juillet 1931 après 6 mois d'amélioration, sans œdèmes, l'enfant revient à l'hôpital dans le même état qu'à son premier séjour : très œdématié, ayant une ascite et un hydrothorax.

Le foie est gros et douloureux, la rate un peu augmentée de volume.

Les chiffres de protides et de lipides sont à nouveau ceux du syndrome néphrosique :

8 juillet 1931 :

Cholestérol	4,35
Lipides	24,30
Albumines totales	66,30

L'urée du sang est toujours élevée : 0,60.

Dès lors les œdèmes ne disparaissent plus complètement, mais restent sujets à d'importantes fluctuations ; tantôt persistent seulement aux paupières et aux pieds, tantôt reparaissent avec intensité sans que la cause de ces variations apparaisse ; le syndrome humoral reste à peu près le même, mais alors que les lipides restent constamment à un taux élevé (cholestérol entre 2 gr. 80 et 5 grammes) on voit le chiffre des composantes de l'albumine du sérum osciller dans de fortes proportions, le rapport S/G étant généralement inversé mais parfois égal ou même une fois supérieur à l'unité. L'urée du sang varie entre 0 gr. 30 et 1 gramme. L'épreuve de la perméabilité à la phénolphtaléine reste normale : 60 %, constante d'Am bard : 0,13.

En janvier 1932 on constate pour la première fois une cutiréaction positive qui coexiste avec un état subfébrile (la fièvre étant pendant 8 jours entre 38 et 39°, et avec une image radiologique de condensation hilaire droite ; il s'agit d'une primo-infection à manifestations discrètes.

En 1935 : aggravation progressive ; le chiffre d'urée est supérieur à 1 gramme.

En novembre 1935 apparaissent des symptômes de l'urémie terminale, somnolence, anorexie, prurit. L'enfant est infiltré d'œdèmes volumineux. L'urée atteint 2 gr. 30, la réserve alcaline s'abaisse à 29 volumes.

On trouve le 22 novembre :

Albumins totales	67
Sérine	35,5
Globuline	31,5
Rapport S/G	1,10

Cholestérol	2,80
Lipides totaux	6
Réserve alcaline	29 volumes
Chlore total	3,01
Chlore plasmatique	3,05
Chlore globulaire	2,78

La mort se produit le 7 décembre dans le coma ; la température s'élève paradoxalement dans ces derniers jours et atteint 39 le jour de la mort. L'autopsie donnera la raison de cette fièvre en montrant l'existence d'une granulie terminale.

Durant cette longue évolution, la croissance de l'enfant qui jusqu'à 4 ans 1/2 s'était poursuivi normalement, soit ralentie à tel point que la taille en 5 ans ne s'est accrue que de 5 centimètres (0 m. 99 le 16 septembre 1930 ; 1 m. 04 le 10 octobre 1935).

Durant le même laps de temps le poids n'a guère varié (18 kilogrammes le 16 septembre 1930, 18 kg. 800 le 20 novembre 1935, avant la période de cachexie terminale) et les variations qui s'inscrivirent sur la courbe du poids traduisent seulement les fluctuations des œdèmes. A l'époque de sa mort l'enfant, âgé de 9 ans 1/2 avait encore la taille et le poids qu'il aurait eu à 6 ans. Il est plus difficile de juger de son développement psychique : certes le comportement intellectuel, et les jeux auxquels il se livrait étaient peu en rapport avec son âge et semblaient indiquer un retard psychique équivalent ; mais, comme dans tous les cas de cet ordre, on ne peut comparer à un sujet normal un enfant atteint d'une infirmité chronique, qui le maintient à l'écart de la vie normale.

Enfin, il est essentiel de préciser que ce retard de croissance ne s'est accompagné ni d'aucun signe clinique de rachitisme, ni d'aucune décalcification radiologique, segmentaire ou non, de son système osseux.

Les nombreux essais thérapeutiques effectués durant la maladie sont restés vains, et nous nous contenterons de signaler l'inefficacité constante, aussi bien des extraits glandulaires (thyroïdien surtout) que du régime protidique, de la pyrêthothérapie (le propidon, puis l'huile soufrée ont été à tour de rôle employés).

Il s'est agi en résumé, d'une néphropathie avec arrêt de croissance dont le développement, suivi pendant 5 ans, s'est fait en plusieurs périodes :

Le début est contemporain d'oreillons : au cours même de la ma-

ladie se complétèrent les symptômes d'une néphrite œdémateuse avec d'emblée hyperazotémie et syndrome humoral de néphrose lipoïdique au complet. La maladie se poursuit ainsi pendant plus d'une année, sans aucune amélioration spontanée ni thérapeutique.

Après une rougeole bénigne et non compliquée, brusquement on assiste à la fonte des œdèmes, à une reprise de la diurèse tandis que le syndrome humoral redevient peu à peu normal. L'azotémie reste cependant anormalement élevée. Une crise de tétanie se produit à ce moment en rapport avec une hypocalcémie importante. 6 mois plus tard, sans raison apparente, les œdèmes reparaissent et deviennent à nouveau une anasarque sur laquelle aucun des traitements institués n'a de prise. L'évolution chronique se poursuit pendant plusieurs années, au cours desquelles il se produit une primo-infection tuberculeuse. L'enfant succombe au cours d'un syndrome urémique de gravité croissante, à une granulie terminale.

Autopsie. — Les 2 reins sont petits, pèsent chacun 50 grammes, leur surface est irrégulière, grenue, parsemée de petits kystes.

L'examen histologique montre :

(Pr. OBERLING).

Rein : Lésions complexes et très étendues. Les glomérules montrent des modifications considérables, d'aspect assez divers. Une grande partie des glomérules, environ $1/3$, a subi une transformation scléreuse complète. Parmi ceux qui persistent, un certain nombre semble indemne, mais dans la plupart on note des lésions sous forme d'une prolifération des cellules endothéliales, de conglomerations des anses capillaires et parfois une sclérose de la trame conjonctive. Il n'y a pas de prolifération de l'épithélium capsulaire et l'espace capsulaire en général est vide. Dans l'ensemble ces lésions sont celles que l'on trouve habituellement dans les glomérulo-néphrites du type endo-capillaire.

L'appareil tubulaire est très modifié, les tubes contournés en grande partie ont subi une différenciation de leur revêtement qui est aplati et un collapsus de la lumière ; d'autres au contraire sont dilatés, assez fréquemment on note la présence de cylindres à l'intérieur des tubes. Dans la médullaire la présence de cylindres, dans les tubes droits notamment, est fréquente.

Le tissu interstitiel en général est épaissi, nettement scléreux par places et souvent infiltré de lymphocytes.

Les colorations des graisses (SCHARLACH) montrent la présence

de corps gras en quantité assez importante dans les diverses parties du parenchyme ; des graisses intensément colorées au Scharlach sont en partie biréfringentes. Il s'agit donc sans doute d'un mélange de graisses neutres et d'éthers de la cholestérine. Ces corps gras se trouvent d'une part, dans certains glomérules, notamment dans les cellules endothéliales. Elles se trouvent également en assez grand nombre dans les cellules épithéliales des tubes contournés. Beaucoup de cylindres enfin sont constitués par une masse pulvérulente intensément colorée au Scharlach. En dehors de ces lésions on trouve quelques foyers constitués par des cellules épithélioïdes avec de rares cellules géantes ressemblant de très près à des tubercules miliaires.

Foie : On note une stéatose importante à grosses gouttelettes graisseuses et à disposition strictement péri-portale. Dans le reste du lobule les cellules hépatiques présentent fréquemment un semis de très fines gouttelettes graisseuses. Dislocation très marquée de la travée hépatique mais cette dernière lésion est très probablement cadavérique. Présence d'un grand nombre de nodules du type des tubercules miliaires à centre souvent caséeux.

Rate : L'examen du parenchyme splénique montre une atrophie de la pulpe blanche avec un semis de tubercules miliaires à centre souvent nécrotique et de foyers hémorragiques de préférence péri-folliculaires. Dans la pulpe rouge on est frappé par une dilatation des sinus dont la lumière est souvent encombrée d'éléments macrophagiques, en général assez volumineux et parfois multinucléés. Abondance d'éléments macrophagiques également dans le domaine des cordons pulpaire.

Testicule : Aspect général du testicule infantile. Les tubes sertoliens paraissent normaux, le tissu interstitiel est par places un peu épaissi et l'on note çà et là la présence de tubercules miliaires. Epididyme sans particularités.

Corps thyroïde : Vésicules de taille moyenne, parfois assez volumineuses remplies d'une colloïde dense, craquelée. Les cellules épithéliales sont en général aplaties et par places nettement atrophiques. Dans la colloïde se trouvent de nombreux noyaux cellulaires picnotiques.

Thymus : Aspect en général atrophique avec involution conjonctivo-graisseuse très marquée. Dans de nombreuses régions on ne voit persister que quelques traînées lymphoïdes avec des corpuscules de Hassal en dégénérescence colloïde.

Surrénale : Pas de modifications nettement appréciables. La corticale est normalement développée avec infiltrations lipoidiques plutôt faibles dans la couche colommaire. La médullaire paraît hypoplasique. Sur la cytologie de ces éléments il est difficile de donner une appréciation en raison du mauvais état de conservation.

Hypophyse : Le lobe antérieur est congestionné et en examinant les éléments cellulaires qui le composent on est d'emblée frappé par l'abondance des éléments éosinophiles qui constituent l'élément prédominant. Les cellules principales sont plutôt diminuées de nombre et les cellules basophiles font fréquemment défaut dans les coupes examinées.

Conclusions. — Le résultat de cette étude histologique peut être résumé de la façon suivante : On se trouve en présence de lésions rénales complexes de néphrite lipoidique et de glomérulo-néphrite chronique.

Il est difficile de donner des indications précises sur l'âge respectif de ces deux processus. La question de savoir s'il s'agit d'une néphrose compliquée d'une néphrite ou d'une néphrite glomérulaire avec complication néphrosique (nephrotischer Einschlag de VOLLARD) reste indécise. D'après les constatations histologiques cette dernière éventualité semble plus vraisemblable. Pour ce qui concerne les autres organes, les faits saillants révélés par l'examen histologique sont les suivants : stéatose importante du foie, hypothyroïdisme net, atrophie thymique, prolifération considérable des éléments éosinophiles de l'hypophyse au détriment des cellules basophiles (presque complètement absentes) et des cellules principales. Enfin, l'évolution de ce processus s'est terminée par une granulie généralisée.

CONCLUSIONS

Nous avons pu observer 77 enfants atteints de nanisme rénal dont 3 atteints de rachitisme rénal.

Nous avons fait une revue générale des observations et des travaux publiés sur ce sujet dans la littérature française et étrangère, et nous avons cru pouvoir en tirer les conclusions suivantes :

Certaines néphrites chroniques interstitielles de l'enfance entraînent l'apparition d'un nanisme important, avec, parfois infantilisme lorsque le sujet atteint l'âge de la puberté. A ce nanisme s'ajoutent, dans un certain nombre de cas, des manifestations osseuses qui semblent devoir être rattachées au rachitisme.

Nous avons donné une description clinique, biologique et anatomo-pathologique de ces faits :

Le nanisme rénal pur et le nanisme rénal avec rachitisme doivent être considérés comme appartenant à une même affection, et ne peuvent être séparés par aucun critère.

Le rein est toujours atteint d'une néphrite interstitielle chronique, avec atrophie rénale très importante, il semble qu'à cette lésion fondamentale puissent s'ajouter des lésions plus complexes des reins.

Le caractère familial des lésions, dans de multiples cas, la précocité de l'atteinte rénale et de la réduction staturale, l'absence habituelle de toute cause de néphrite acquise, la nature même des lésions rénales et l'association fréquente de malformations urinaires, rendent vraisemblable l'hypothèse d'une origine congénitale de ce syndrome.

Vu : Le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de Thèse.
DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris ;
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACUNA et CARRAHEN. — De l'infantilisme rénal. *Prensa medica argentina*, 2 déc. 1922.
- AMESSE (J. W.) et BLACK (M. H.). — Néphrite chronique interstitielle avec nanisme. *The journal of Pediatrics*, déc. 1933, p. 903.
- APERT. — Les altérations osseuses dans les néphrites atrophiques infantiles. Nanisme rénal. Pseudo-rachitisme rénal. *Presse Médicale*, 1928, t. I, p. 577.
- APERT. — Rachitisme rénal tardif. *Le Nourrisson*, 1932, t. XX, p. 159.
- APERT. — Nanisme rénal et gemellité. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 février 1934.
- APERT et BAILLET. — Néphrite atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformations osseuses (Nanisme rénal). *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, t. I, p. 1191 et *Archives de méd. des enfants*, mai 1932, p. 259.
- APERT et BREHIER. — Nanisme rénal sans déformations osseuses. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 fév. 1934, t. II.
- APERT, BREHIER et FERROIR. — Nanisme rénal avec rachitisme tardif. *Bull. et Mém. de la Soc.-Méd. des Hôp. de Paris*, 9 février 1934, t. II.
- APERT et PEYTAVIN. — Arrêt de croissance et déformations osseuses par néphrite interstitielle (Nanisme rénal). *Bull. de la Société de Pédiatrie*, 1929, t. XXVII, p. 307.
- ARRAGA. — Néphrite interstitielle chez un enfant manifestée dès la naissance, mort à 9 ans. *Arch. de méd. des enfants*, 1904, t. VII, p. 285.
- ASHCROFT. — Rachitisme rénal. *J. Bone Surg.*, 1926, p. 279.
- BABES. — La néphrite hypogénétique. *Semaine Médicale*, 8 février 1905.
- BADER (G.). — Rachitisme rénal. *J. Pediatrics*, mars 1934, p. 368.
- BARBER (H.). — La néphrite chronique interstitielle des enfants. *Brit. Med. J.*, 1913, t. II, p. 1204.
- BARBER (H.). — Un cas de néphrite interstitielle avec infantilisme. *Lancet*, 1918, t. I, p. 142.
- BARBER (H.). — Les déformations osseuses dans le nanisme rénal. *Lancet*, 1920, t. I, p. 18.

- BARBER (H.). — Le nanisme rénal. *Quart. J. Med.*, avril 1921, t. XIV, p. 205.
- BARBER (H.). — 2 cas de genu valgum de l'adolescence. *Guy's Hosp. Rep.*, 1922, t. LXXII, p. 62.
- BARBER (H.). — Nanisme rénal, étude de l'évolution de l'affection, 16 cas. *Guy's Hosp. Rep.*, 1926, t. LXXVI, p. 307.
- BARBER (H.). — Nanisme rénal. *Guy's Hosp. Rep.*, avril 1933, p. 220.
- BENNETT. — Manifestations cliniques de l'hypocalcémie au cours des atteintes rénales, *Lancet*, 23 sept. 1933.
- BESANÇON (Julien). — D'une néphrite liée à l'aplasie artérielle. Thèse de Paris, 1888-1889.
- BLUM, DELAVILLE et CAULAERT. — Sur la pathogénie du rachitisme. *Presse Médicale*, 17 juin 1925.
- BOKAY. — Un cas rare de rachitisme tardif. *Arch. de Méd. des Enfants*, juin 1910, p. 441.
- BORDET (G.). — Nanisme rachitigène tardif. Thèse de Lyon, 1901-1902.
- BOROBIO. — *Arch. españ. de pediat.*, février 1918.
- BOX. — Hypertrophie et dilatation de la vessie. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. London* (Clin. sect.), février 1914, p. 70.
- BRAILSFORD (J. F.). — Glissement de la tête femorale et rachitisme rénal. *Lancet*, 7 janvier 1933.
- BROCKMAN. — Modifications osseuses dans le rachitisme rénal. *Brit. J. Surgery*, 1926-27, t. XIV, p. 634.
- BROMER. — Nanisme rénal. *Am. J. Roentgen.*, nov. 1933, p. 582.
- CAMERON. — Un cas d'ostéomalacie et d'infantilisme avec un sein en fer à cheval et une néphrite interstitielle. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. (London)*, 1917-18, t. XI, (I-II). Sect. for the Stud. of Dis. in child., p. 22.
- CAMERON. — Un cas d'ostéomalacie et d'infantilisme avec déficience rénale. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. (London)*, 1917-18, t. XI (I-II). Sect. f. the Study of Dis. in Ch., p. 23.
- CAPON. — Rachitisme rénal et calcifications rénales. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. (London)*, février 1934.
- CASTAIGNE et RATHERY. — Du rôle de l'hérédité en pathologie rénale. *Semaine médicale*, 9 novembre 1904.
- CHIPAULT. — La scoliose myxœdémateuse. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, mars 1902, p. 105.
- CHISHOLM et WILLOCK. — Un cas d'hypotrophie d'origine rénale chez un nourrisson. *Lancet*, 1925, p. 701.
- COCKAYNE. — Infantilisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. (London)*, 1927-28, t. XXI (II). Sect. for the Stud. of Dis. in child., p. 50.
- COCKAYNE. — 2 cas de nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. (London)*, 1927-28, t. XXI (I), p. 557.

- COCKAYNE et LANDER. — Rachitisme succédant à une néphrite aiguë. *Arch. dis. Child.*, déc. 1932, p. 321.
- DAVIS COLLEY. — *Trans. path. Soc.* (London), t. XXXV, p. 285, 1883-84.
- DAVIS-COLLEY. — *N. Brit. Med. J.*, 1884, p. 667.
- COMBY. — Revue générale. Infantilisme rénal. *Arch. Méd. enf.*, 1913, t. XVI, p. 131.
- COOKSON. — Constatations anatomiques dans un cas de nanisme rénal. *Brit. Med. J.*, 1928, t. II, p. 196.
- CUMMINGS. — Rachitisme rénal. *Am. J. of dis. of child.*, 1934, p. 709.
- DEBRÉ (Robert), MARIE (J.), CLERET, MESSIMY. — Rachitisme tardif avec néphrite chronique et glycosurie rénale. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie* mai 1934. et *Arch. de méd. des enf.*, oct. 1934.
- DEBRÉ (Robert), MARIE (J.), DAYRAS (J.) et BERNARD (J.). — Rachitisme tardif avec nanisme et néphrite chimique. *Bull. de la Soc. de Péd.*, 1935, t. I, p. 15.
- DEGLOS. — Multiples déformations rachitiques pendant une néphrite chronique. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, 1933, t. II, p. 87.
- DEROT (M.). — Nanisme rénal. *Science médicale pratique*, 1933, p. 815.
- DEYDIER. — Rachitisme tardif. Thèse de Lyon, 1895.
- ELLIOT. — Rachitisme rénal. *Journal of the Am. Med. Ass.*, 11 mars 1933, p. 724.
- ELLIS. — Nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1931-32, t. II, p. 1228, Sect. for the Stud. of Dis. in Child.
- ELLIS. — Rachitisme après une néphrite acquise. *Arch. of dis. of childhood*, février 1933.
- ELLIS. — Nanisme rénal associé à une calcinose des reins. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), août 1935, Sect. for the Stud. of Dis. un Child., p. 1329.
- ELLIS. — Nanisme rénal avec obstruction valvulaire de l'urèthre postérieur. *Lancet*, 19 janv. 1935, t. I, p. 142.
- ELLIS et EVANS. — Nanisme rénal et dilatations de l'arbre urinaire. *Quart. J. Med.*, avril 1933, p. 231.
- ENGEL. — Le rachitisme en Allemagne. *Lancet*, 1920, p. 189.
- EVANS. — L'artériosclérose chez les enfants. *Quart. J. Med.*, 1922-23, t. XVI, p. 33.
- EVANS. — Néphrite chronique simulant un diabète insipide, chez un enfant. *Proco. of the Roy. Soc. Med.*, 1923-24, t. XVII (1-II). Sect. for the Study. of Dis. in Child., p. 17.
- FAIRBANK. — Déformations osseuses et néphrite chronique. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1921 (sect. of orth.), p. 21.
- FAXEN. — Rachitisme rénal. *Acta paediatrica*, 1932, p. 302.
- FEILING et HOLYOAK. — Nanisme rénal et atrophie optique. *Proc. Roy. Soc. Med.* (clin. sect.), 1924-22, t. XV (Clin. Sect.).

- FINKELDEY. — Nanisme rénal. *Verhand. dtsch. path. Ges.* 25. Tagg. Zbl. Path. 1930, p. 309.
- FLETCHER. — Infantilisme, polyurie et maladie chronique du rein. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1910-11, t. IV (I). Sect. for the Stud. of Dis. in Child., p. 95.
- FLETCHER. — Cas d'infantilisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* 1919-20, t. XIII (I-II), p. 118.
- FORD (F.). — Rachitisme coeliaque. *Arch. of diseases of Childhood*, 1933, p. 355.
- FOUBERT. — Le nanisme rénal. Thèse de Paris, 1927.
- FREUDENBERG et GYÖRGY. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1922.
- FREUDENBERG. — Rachitisme et spasmophilie. *Monatschrift f. Kinderh.*, 22 janvier 1936.
- GAROT. — Néphrite chronique hypertensive avec hypotrophie chez une petite fille de 8 ans 1/2. *Arch. de méd. des enfants*, février 1935, t. XXXVIII, p. 92.
- GATTO. — Recherches et considérations sur un cas d'infantilisme rénal. *Pediatr. riv.*, 1932, p. 169.
- GOODHART. — Mal de Bright aigu et chronique. *Cyclop. dis. Child.*, 1890.
- GREENE. — Néphrite chronique diffuse de l'enfance. *Amer. J. of dis. of child.*, 1922, t. XXIII, p. 183.
- GREENE. — Reins kystiques hypoplastiques bilatéraux. *Amer. J. of dis. of child.*, 1922, t. XXIV, p. 1.
- GRENET, LEVÊSQUE et GEORGE (J.). — Obésité, nanisme et multiples dystrophies osseuses de nature rachitique chez un enfant de 9 ans. *Bull. de la Soc. de Péd.*, janvier 1934.
- GUTHRIE. — Néphrite interstitielle chronique de l'enfance. *Lancet*, 1897, p. 585 et 728.
- GYÖRGY. — Anitaminosen. Berlin, 1927.
- GYÖRGY. — Rachitisme rénal et nanisme rénal. *J. f. Kinderheilk.*, 1928., t. CXX, p. 266.
- HAMPERL et WALLIS. — Rachitisme rénal et nanisme rénal. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 1933, p. 119.
- HAMPERL et WALLIS. — Nanisme rénal avec et sans rachitisme rénal. *Ergebn. der inner. Med. und Kinderh.*, 1933, t. XLV, p. 589.
- HANDFORD. — Rein granuleux chez les jeunes sujets. *Lancet*, 1890, t. I, p. 1178.
- HERTZ. — Nanisme rénal. *Z. Kinderheilk.*, 1929, t. LXVIII, p. 561.
- HILL. — Néphrites des enfants. *Am. J. of dis. of child.*, oct. 1917, p. 267.
- HILL. — Etude sur les néphrites des enfants. *Am. J. of dis. of child.*, 1919, t. XVII, p. 270.
- HUNT. — Infantilisme rénal. *Am. J. of dis. of child.*, 1927, t. XXXIV, p. 234.

- HUNTER. — Metabolisme du calcium et du phosphore. *Quart. J. of Med.*, avril 1931, t. XXIV, p. 393.
- HUTINEL. — Sur une dystrophie spéciale des adolescents. Rachitisme tardif avec impotence musculaire. Nanisme, obésité et retard des fonctions génitales. *Gazette des Hôp.*, 1912, t. LXXXV (I), p. 27.
- HUTINEL et HARVIER. — *Arch. de méd. des enfants*, 1912, t. XV, p. 401.
- HUTINEL. — Les néphrites dans la syphilis héréditaire infantile. *Arch. de méd. des enfants*, 1922, t. XXV, p. 641.
- JACOB et DURAND. — Néphrite chronique azotémique de l'adolescence et de l'enfance avec infantilisme. L'infantilisme rénal. *Gaz. des Hôpitaux*, 1921, t. XCIV, p. 709.
- JUDSON et NICHOLSON. — Tension artérielle chez les enfants normaux. *Am. Journal of dis. of children*, 1914, p. 257.
- KARELITZ et KOLOMOYZEFF. — Nanisme rénal et rachitisme. *Am. Journal of dis. of children*, 1932, t. XLIV, p. 542.
- KARSHNER. — Rachitisme chronique et néphrite chronique interstitielle. *Am. Jour. of röntgenology*, 1927, t. XVIII, p. 442.
- KASS et HUENCKENS (E. J.). — Nanisme rachitique avec néphrose ; rachitisme rénal. *Ohio state Med. Journal*, février 1935, t. XXXI, 119.
- KENDALL. — Nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. Med.*, 1922-23, t. XVI, p. 20. Sect. for the Study of dis. in children.
- KRAMER. — *Am. Jour. of dis. of children*, 1929, t. XXXVIII, p. 662.
- DE LANGE. — Nanisme rénal. Les relations avec le diabète insipide. *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 14 oct. 1933.
- LANGMEAD et ORR. — Rachitisme rénal et hyperplasie des parathyroïdes. *Arch. of diseases of child.*, août 1933, p. 365.
- LATHROP. — Nanisme rénal. *Arch. int. med.*, 1926, t. XXXVIII, p. 612.
- LEECH. — 1 cas d'infantilisme rénal. *Proc. of the roy. Soc. of Med. (London)*, 1919-20, t. XIII (I-II). Sect. for the Study of dis. in Child., 161.
- LIGHTWOOD. — Rachitisme rénal. *Proc. of the roy. Soc. of Med. (London)*, 1931-32, t. XXV (I) Sect. for the Study of dis. in child., p. 418.
- LIGHTWOOD. — Un cas d'aplasie rénale avec aplasie de la corticale surrénale. *Proc. of the Roy. soc. of Med. (London)*, février 1934, Clin. Sect., p. 38.
- LIGHTWOOD. — Un cas de nanisme et de calcinose. *Arch. of dis. of child.*, 1932, t. VII, p. 193.
- LUCAS. — Sur une forme de rachitisme tardif associé à une albuminurie. Rachitisme des adolescents. *Lancet*, 1883, t. I, p. 993.
- LYON. — *Lancet*, 1901, t. I, p. 102.
- MADDOX. — Nanisme rénal. *Med. J. of Australia*, 9 avril 1932, t. I, p. 487.

- MAIER, THOENES. — Rachitisme rénal. *Klin. Med. l. c. Zentralbl. f. Kinderh.*, 1934.
- MANN. — Rein granuleux après une néphrite scarlatineuse. *Lancet*, 1895, t. II, p. 670.
- MARFAN. — Le rachitisme tardif. *Le Nourrisson*, sept. 1914.
- MARFAN. — Le rachitisme, formes cliniques. *Le Nourrisson*, janvier 1935, mars 1935.
- MARIOTT et HOWLAND. — La rétention des phosphates comme facteur d'acidose dans les néphrites. *Arch. int. Med.*, 1916, t. XVIII, p. 708.
- MAXWELL. — Infantilisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. Med. (London)*, 1927-28, t. II (I). Sect. for the Study of ds. in child., p. 561.
- MAZZEO. — Nanisme rachitique et rein kystique. *La Pediatria*, 1930, p. 1412.
- MEIER et THOENES. — Nanisme rénal. *Ztschr. f. klin. Med.*, 1934, p. 149.
- MIKULOWSKI. — Infantilisme rénal. *J. f. Kinderheilk.*, 1932, p. 134.
- MILLER. — Néphrite chronique interstitielle et infantilisme. *Proc. of the Roy. Soc. of Med. (London)*, 1911, t. V (I). Sect. for the Study of dis. in child., p. 38.
- MILLER et COE. — Nanisme rénal. *Illinois M. Jour.*, mai 1935, t. LXVII, p. 459.
- MILLER et PARSONS. — Infantilisme rénal. *Brit. J. of dis. of child.*, 1912, t. IX, p. 289.
- MITCHELL. — Considérations sur la pathogénie du rach.-réнал. *Acta paediatrica*, 1930, t. XI, p. 352.
- MITCHELL. — Néphrosclérose (néphrite chronique interstitielle) dans l'enfance. *Amer. J. of dis. of child.*, 1930, t. XL, p. 101 et 345.
- MITCHELL et GUEST. — Nanisme rénal. *Ohio State Med. J.*, février 1931, t. XXVII, p. 134.
- MITCHELL et GUEST. — Pathogénie du rachitisme rénal. Troubles du métabolisme du calcium et du phosphore pendant les néphrites. *J. of pediatrics*, juillet 1933, p. 192.
- MONCRIEFF et THURSFIELD. — Un cas d'infantilisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, fév. 1925. Sect. for the Study of dis. in children.
- MOURIQUAND, SEDALLIAN, M^{lle} WEILL et BOSONNET. — Rachitisme tardif chez un hérédosyphilitique. *La Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 28 oct. 1930.
- NAISH. — Infantilisme avec néphrite chronique interstitielle. *Brit. Journ. of dis. of child.*, 1912, t. IX, p. 337.
- NICHOLS-BERNHARD et LEE SHIFLETT. — Rachitisme rénal, un cas. *Radiology*, 1934.
- NOBÉCOURT et MARTIN. — Néphrite chronique, hypotrophie staturale et syphilis congénitale. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, 1929, t. XXVII, p. 169.

- NOEGGERATH et NITSCHKE. — Nanisme rénal. Handbuch der Kinderheilkunde. Pfaundler-Schlossmanns.
- NYE. — Nanisme saturnin. *Med. Jour. of Australia*, 26 décembre 1934, p. 813.
- OGILVIE. — Un cas de nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1922-23, t. XVI. Sect. of orthop., p. 51.
- OSMAN. — Affection rénale chronique avec modifications osseuses. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1926-27, t. XX (I), p. 1041.
- PAGE. — Un cas de nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1920-21, t. XIX. Sect. for the Study of dis. in child., p. 89.
- PARMELEE. — Infantilisme rénal. *Am. Journ. of ds. of child.*, 1934, p. 920.
- PARSONS. — Infantilisme et néphrite chronique interstitielle. *Brit. Med. Jour.*, 1911, t. II, p. 481.
- PARSONS. — Les modifications osseuses de l'infantilisme rénal et colliaque et leurs réactions avec le rachitisme. Rachitisme rénal. *Arch. of dis. in child.*, 1927, t. II, p. 1.
- PATERSON. — 3 cas de nanisme rénal avec curieuses modifications osseuses. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1920, t. XIII (I-II). Sect. for the Study of Dis. in child., 107.
- PATERSON. — Cas de nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1921-22, t. XV (III). Section of orthop., p. 81.
- PATERSON. — Nanisme rénal avec modifications osseuses. *Brit. J. of dis. of children*, 1921, t. XVIII, p. 186.
- PATERSON. — Un cas de nanisme rénal. *Lancet*, 1922, t. I, p. 944.
- PERKINS. — Un cas de nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of med.* (London), 1923-24, t. XVII (III). Sect. of orthop., p. 42.
- PINCUS, PETERSON et KRAMER. — Étude par ultrafiltration de plusieurs constituants inorganiques du sang dans les états pathologiques. *Journ. of Biol. Chem.*, 1926, t. LXVIII, p. 601.
- PLATT et OWEN. — Nanisme rénal avec calcifications des artères et de la peau. *Lancet*, 21 juillet 1934, 135.
- PLUMIER. — Nanisme rénal avec rachitisme. *Ann. Soc. Med. chir. de Liège*, 1932, p. 242. et *Liège médical*, 26 mars 1935.
- POILLOT. — Contribution à l'étude de la néphrite artérielle chez les jeunes gens. Thèse de Paris, 1890-91.
- POLICARD, PEHU, BOUCOMONT. — Mécanisme histopathologique du rachitisme chez les enfants. *Presse médicale*, 1934, t. I, p. 10.
- PORTER. — Infantilisme rénal. *Arch. of pediat.*, 1915, t. XXXII, p. 85.
- POYNTON. — Nanisme rachitique. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1912, t. V. Sect. for the Study of dis. in child., p. 184.
- POYNTON et SHELDON. — Dilatation de la vessie et des uretères chez les enfants. *Arch. of dis. in child.*, 1927 (II), p. 251.

- PREVOST. — La néphrite chronique atrophique de l'adolescent avec infantilisme. Thèse de Paris, 1921.
- RATHERY. — Le tube contourné du rein, étude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale. Thèse de Paris, 1905.
- ROTH. — Cas de nanisme rénal reconnu après une intervention pour genu valgum. *Proc. of the R. Soc. of Med.* (London), 1922-23, t. XVI, Sect. of orth., p. 45.
- SALVESEN. — Rachitisme rénal. Un cas avec étude du métabolisme acido-basique. *Acta med. scandinav.*, 1934, t. LXXXIII, p. 485.
- SANSINENEA et LLOMBART. — Rachitisme rénal familial. *Revue française de pédiat.*, 1935, t. XI.
- SAUER. — Rachitisme tardif, ses relations avec les malformations endocriniennes. *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, mai 1921.
- SCHACHTER. — Syndrome de nanisme rénal et d'infantilisme. *Revue médicale française*, juin 1933, p. 587.
- SCHLESINGER. — Nanisme rénal et rachitisme. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.* (London), 1931-32, t. XXV (I). Clin. Sect., p. 10.
- SCHOENTHAL. — Rachitisme rénal. *American pediat. Society*, 20-22 mai 1929, in *Am. J. of dis. of child.*, 1929, p. 660.
- SCHOENTHAL et BURPEE. — Rachitisme rénal. *Amer. j. of dis. child.*, 1930, t. XXXIX, 517.
- SCOTT, EASTON et PATERSON. — Néphrite interstitielle avec infantilisme accompagnant une pyélite. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1928, t. XXI (I). Sect. for the Study of dis. in child., p. 214.
- SENDRAIL. — Le nanisme rénal. *Toulouse Médical*, 15 juin 1928.
- SENDRAIL et BEZY. — Nanisme rénal, interprétation pathogénique. *Arch. de méd. des enfants*, juillet 1933, p. 407.
- SHARP (B.). — Nanisme rénal et glycosurie. *Proc. of the Roy. S. of Med.* (London), 1935. Sect. for the Study of dis. in child., p. 669.
- SHELDON. — Reins polykistiques dans un cas de rachitisme rénal. *Brit. J. of Child.*, 1923, t. XX, p. 216.
- SHELLING et REMSEN. — Rachitisme rénal avec augmentation de volume des quatre parathyroïdes et hypersécrétion parathyroïdienne. *Bull. of Johns Hopkins Hospital*, sept. 1935, t. LVII.
- SHIPLEY, PARK, MACCOLLUM et SIMMONDS. — Y a-t-il plus d'une espèce de rachitisme ? *Am. J. of dis. of child.*, 1922, t. XXIII, p. 91.
- SILBERSTERN. — Affection familiale amaurotique des reins. *Wien. klin. Wochs.*, 1911, t. XXIV, p. 1396.
- SMELLEE. — Nanisme rénal. *J. State Med.*, 17 déc. 1931, t. XXXIX, p. 718.
- SMITH. — Phosphatase plasmatique. *Arch. of diseases in Child.*, 1933, p. 214.
- SMITH et MAIZELS. — La phosphatase plasmatique dans le rachitisme et le scorbut. *Arch. of diseases in Child.*, 1932, p. 149.

- SMYTH et GOLDMANN. — Rachitisme rénal avec calcinose généralisée et disfonctionnement des parathyroïdes. *Am. J. of dis. of children*, 1933, p. 670 et 1934, p. 597.
- SPENCE. — Néphrites chroniques de l'enfance. *Brit. med. Journ.*, 1928, t. II, p. 1124.
- SUNDAL. — Infantilisme rénal. *Am. J. of dis. of children*, 1933, p. 1431.
- SUTHERLAND. — Cas d'infantilisme. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1912-13, t. V, (III). Sect. for the Study of Dis. in Child.
- SUTHERLAND. — Cas de rachitisme extrême et d'infantilisme. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1911-12. Sect. of the Study of dis. in Child.
- SWART. — Rachitisme rénal, rapport d'un cas. *J. Bone Surg.*, 1930, t. XII, 876.
- TEALL. — Etude radiologique des modifications osseuses de l'infantilisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1927-28, t. XXI (I), p. 718.
- TELFER. — Etudes sur le métabolisme du calcium et du phosphore. *Quart. J. of Med.*, 1922-23, t. XVI, p. 45.
- THURSFIELD et WYLLEE. — Mort par urémie due à une néphrite interstitielle (d'origine congénitale ?) Nanisme rénal. *Proc. of the Roy. Soc. Med.*, 1924, t. XVII (I-II). Sect. for the Study of Dis. in Child., p. 54.
- TIZHERBERT (T.). — Nanisme rénal et absence congénitale du rein. *New Zealand M. Jour.*, février 1932, t. XXX, p. 27.
- DE TONI. — Relations entre le rachitisme rénal et le diabète rénal. *Acta paediat.*, 1933, t. XVI, p. 479.
- TURPIN. — Le nanisme rénal. — *L'Œuvre médicale*, janvier 1928.
- VOGT. — Rachitisme rénal. *Am. J. of ræntg.*, nov. 1933, p. 624.
- WALLIS. — Nanisme rénal avec diplégie spasmodique, idiotie et atrophie du nerf optique (type Silberstern). *Monatschr. f. Kinderh.*, 1934, t. LXI, p. 121.
- WATSON et WEMYSS. — Néphrite chronique interstitielle de l'enfance. Infantilisme rénal, étude clinique et anatomo-pathologique. *Report Edinburgh med J.*, 1922, t. XXIX, p. 300.
- WEIL (A.), de WESSELOW. — Sur le phosphore et le calcium du sang dans les maladies rénales. *Quart. J. of med.*, 1922-23, t. XVI, p. 341.
- WHEELER et THOMPSON. — Rachitisme rénal. *Irish J. med. Sci.*, t. VI, p. 62.
- WYLLIE. — Néphrite chronique interstitielle : nanisme rénal. *Proc. of the Roy Soc. of Med.* (London). Sect. of the Study of dis. in Child., 1926, t. XX (II), 326.
- ZANOLI. — Pseudo-rachitisme rénal. *Chir. org. movim.*, 1930, t. XIV, 539.
- ZUNDELL. — Cas de rachitisme recrudescant avec tuberculose et infantilisme. *Proc. of the Soc. of Med.*, 1913-14, t. VII, (II). Sect. for the Study of dis. in Children, p. 23.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 16-6-1936.
